

UNIVERSITE DE LAUSANNE - FACULTE DE BIOLOGIE ET DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE INTERNE – SERVICE D'ANGIOLOGIE

Directeur : Professeur Daniel HAYOZ

PATHOGENESE, DEPISTAGE ET PRISE EN CHARGE DE L'ANEVRYSME DE L'AORTE ABDOMINALE

THESE

présentée à la Faculté de Biologie et de Médecine de
l'Université de Lausanne pour l'obtention
du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Pierre MONNEY

BHTL 3365

Médecin diplômé de la Confédération Suisse
Originaire de Corpataux (FR)

Lausanne
2006

WG
4/10
Mon

REMERCIEMENTS

Au Professeur Daniel Hayoz

Pour son soutien enthousiaste, ses suggestions constructives lors du travail de recherche, ainsi que pour la relecture critique de cette thèse.

Au Docteur Hendriks Tevæearai et
Au Professeur Ludwig von Segesser

Pour leur collaboration à la rédaction de l'article présenté en annexe et pour leurs commentaires critiques.

RESUME

L'anévrisme de l'aorte abdominale est une dilatation permanente et localisée de l'aorte abdominale d'un diamètre transverse supérieur à 30 mm. Il s'agit d'une maladie dégénérative et inflammatoire fréquente de l'aorte, présente chez environ 5% des hommes de 65 à 74 ans de la population générale, et chez 10% des hommes hospitalisés pour une revascularisation coronarienne chirurgicale. En effet, bien que la pathogenèse de l'anévrisme de l'aorte abdominale diffère de celle du processus d'athérosclérose, les deux maladies partagent de nombreux facteurs de risque, en particulier l'âge, l'hypertension artérielle et le tabagisme.

L'anévrisme de l'aorte abdominale est une maladie silencieuse, et dans 20% des cas, sa première manifestation clinique est la rupture aiguë avec choc hémorragique. La mortalité totale d'une telle complication dépasse 90% et sa mortalité strictement opératoire est d'environ 50%. Ces chiffres contrastent étonnamment avec une mortalité inférieure à 5% en cas de cure chirurgicale élective de l'anévrisme, justifiant un programme de dépistage systématique de cette maladie par ultrasonographie abdominale. Plusieurs études ont actuellement prouvé l'efficacité de tels programmes, tant du point de vue de leur impact sur la mortalité que de leur rapport coût-efficacité. La question d'un dépistage systématique de la population générale ou de celui de sous-populations sélectionnées en fonction de leurs facteurs de risque reste toutefois débattue.

La prise en charge de l'anévrisme de l'aorte abdominale est en principe conservatrice pour les anévrysmes de faibles diamètres, la mortalité d'une telle approche étant comparable à celle d'une attitude d'emblée chirurgicale. L'indication opératoire est par contre posée pour les anévrysmes d'un diamètre supérieur à 55 mm en raison du risque inacceptable de rupture, la valeur du diamètre transverse de l'aorte représentant le facteur prédictif de rupture le plus fréquemment utilisé en pratique quotidienne. La cure chirurgicale ouverte est le traitement de référence de l'anévrisme de l'aorte abdominale, mais la cure minimale invasive par endoprothèse, disponible depuis le début des années 1990, représente une alternative attrayante. Le choix de l'approche thérapeutique dépend fortement des caractéristiques anatomiques de l'aorte, ainsi que des comorbidités et de la préférence du patient.

TABLE DES MATIERES

3

2.2.4. Pathogenèse et hypothèses étiologiques	49
2.2.4.1. Modèles de recherche	49
2.2.4.2. Facteurs génétiques	51
2.2.4.2.1. Anévrysmes familiaux et gènes impliqués	51
2.2.4.2.2. Anévrysme de l'aorte abdominale, une maladie systémique ?	55
2.2.4.3. Facteurs biochimiques et protéolyse	57
2.2.4.4. Inflammation et facteurs immunologiques	62
2.2.4.5. Athérosclérose et anévrysme de l'aorte abdominale	70
2.2.5. Epidémiologie	74
2.2.5.1. Prévalence	74
2.2.5.2. Incidence	76
2.2.5.3. Facteurs de risque	78
2.2.6. Imagerie de l'aorte	82
2.2.7. Evolution naturelle et pronostic	85
2.2.7.1. Evolution naturelle et mortalité	85
2.2.7.2. Facteurs de risque de rupture	91
2.2.8. Thérapies de l'anévrysme de l'aorte abdominale	96
2.2.8.1. Traitement chirurgical	96
2.2.8.2. Traitement endovasculaire	103
2.2.8.3. Traitement pharmacologique	110
2.2.9. Indications opératoires et prise en charge des anévrysmes non-opérés	116
2.2.10. Prévention et dépistage	122
3. PATIENTS ET METHODE	128
4. RESULTATS	129
5. DISCUSSION ET CONCLUSION	133
6. REFERENCES	136
7. ANNEXE : Article original	171

1. INTRODUCTION

L'anévrisme de l'aorte abdominale est un important problème de santé publique, comportant une mortalité élevée. Il représentait en 2000 la dixième cause de mortalité chez les hommes blancs de 65 à 74 ans aux Etats-Unis¹. Au Royaume-Uni, les statistiques nationales montrent que la rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale est une cause fréquente et évitable de mortalité, représentant, pour l'année 2000, 2,2% de tous les décès chez les hommes de plus de 60 ans et 1,2% de tous les décès chez les femmes de plus de 65 ans. 95% des décès par rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale surviennent chez l'homme après 60 ans et chez la femme après 70 ans². La détection précoce de l'anévrisme est de première importance pour limiter les hauts taux de mortalité liés à la rupture d'anévrisme. En effet, parmi les hommes de 65 ans et plus, 1 à 3% vont présenter une rupture d'anévrisme, et 85 à 90% d'entre eux vont décéder de cette complication. En revanche, la cure chirurgicale élective d'un anévrisme de l'aorte abdominale dépisté avant sa rupture comporte un risque de mortalité opératoire inférieur à 5%. On estime ainsi qu'au Royaume-Uni, le dépistage systématique de l'anévrisme et la cure chirurgicale élective des anévrysmes à risque de rupture permettraient d'éviter plus de 2000 décès chaque année².

On a longtemps pensé que l'anévrisme de l'aorte abdominale avait une pathogenèse commune avec l'athérosclérose. En fait, si les altérations artérielles conduisant à une dilatation anévrysmale sont distinctes de celles conduisant à l'athérosclérose, les deux pathologies partagent toutefois de nombreux facteurs de risque et surviennent fréquemment en association.

Nous avons voulu évaluer la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale dans une population particulièrement à risque, afin d'évaluer l'efficacité d'un dépistage sélectif dans cette population. Les patients âgés de plus de 60 ans admis dans un service de chirurgie cardio-vasculaire pour revascularisation myocardique chirurgicale sont présumés à haut risque de développer un anévrisme de l'aorte abdominale au vu des nombreux facteurs de risque cardio-vasculaires qu'ils présentent. Par examen ultrasonographique systématique, nous avons déterminé la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale dans cette population, ainsi que l'efficacité d'un tel programme

de dépistage. Au vu des coûts importants que générerait un dépistage de l'anévrisme dans la population générale, le dépistage sélectif de populations à risque pourrait présenter l'avantage de limiter les coûts tout en dépistant une portion importante de tous les patients porteurs d'anévrisme.

Les résultats de cette recherche sont présentés à la fin de cet ouvrage. Au préalable, il convient de passer en revue les principales notions de physiologie de la paroi artérielle et de présenter les hypothèses actuelles concernant la pathogenèse de l'anévrisme de l'aorte abdominale, son épidémiologie et les différentes options thérapeutiques à disposition.

2. REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1. L'AORTE NORMALE

2.1.1. Histologie³

La paroi de tous les vaisseaux sanguins, à l'exception des capillaires, se compose de trois couches principales. La tunica interna (intima) regroupe le revêtement endothélial et le stratum subendotheliale composé de tissu conjonctif lâche. La tunica media (media) est composée de la membrana elastica interna, d'une couche fibro-musculaire d'épaisseur variable et de la membrana elastica externa. La tunica externa (adventitia), en relation avec le tissu conjonctif environnant, se compose essentiellement de faisceaux de fibres collagènes et d'élastine.

L'épaisseur de la media permet la distinction entre artères et veines : en tant que vaisseaux du système à haute pression, les artères présentent une media épaisse leur permettant de contenir le stress rythmique des pulsations cardiaques. Sur la base de la structure de la media, on distingue encore schématiquement deux sous-types d'artères. Les artères de type élastique (Aa elastotypicae) sont les artères de gros calibre (vaisseaux de conduction), telles que l'aorte, les artères pulmonaires, le tronc brachiocéphalique, les artères carotides communes, ainsi que la partie proximale des artères sous-clavières, vertébrales et iliaques communes. Leur aspect macroscopique jaunâtre atteste de leur contenu important en fibres élastiques. En microscopie, on observe une media riche en fibres élastiques arrangées en lames élastiques fenêtrées concentriques ; les cellules musculaires lisses y sont peu nombreuses. Les artères de type musculaire (Aa myotypicae) sont les artères de distribution. De calibre moindre que les précédentes, elles présentent une media riche en cellules musculaires lisses arrangées en anneaux épais concentriques. L'axe des cellules musculaires étant principalement circonférentiel, la tunique musculaire joue un rôle important dans la régulation fine du calibre artériel.

Quantitativement, l'endothélium vasculaire est un composant mineur de la paroi. Des mesures effectuées sur l'artère de la queue du rat montrent que l'endothélium

représente moins du 3% de la surface de section de l'artère⁴. Du point de vue fonctionnel par contre, il est impliqué dans de nombreux processus biochimiques, métaboliques et immunologiques : il participe à l'angiogénèse et à la prolifération cellulaire par sa production de facteurs de croissance, module le calibre vasculaire en sécrétant, entre autres, du monoxyde d'azote vasodilatateur ou de l'endothéline vasoconstrictrice. D'autre part, il régule la balance procoagulation-anticoagulation et dégrade les lipoprotéines par sa lipase membranaire. Dans la réponse inflammatoire, il exprime les récepteurs de surface indispensables à la diapédèse leucocytaire et régule la perméabilité vasculaire.

Wolinski et Glagov⁵ décrivent une adventice particulièrement riche en collagène avec, aux pressions physiologiques, des fibres détendues et sans orientation particulière. White⁶ décrit l'adventice comme une structure relativement acellulaire composée d'une alternance de couches d'élastine et de collagène intimement accolées. Les fibres élastiques sont orientées parallèlement au flux tandis que les fibres de collagène adoptent un trajet oblique spiralé.

Les autres composants de la paroi vasculaire se retrouvent en quantité bien moindre. On peut citer les fibroblastes et les cellules nerveuses, qui ne représentent qu'un petit pourcentage du volume de la paroi. Leur importance du point de vue mécanique est probablement négligeable. La substance fondamentale amorphe, composée de glycosaminoglycanes plus ou moins hydratés, est également présente dans la paroi artérielle. Quoique susceptible de modifier la mécanique pariétale, son importance n'est pas clairement connue⁷.

L'aorte est la plus grande artère de l'organisme. Plusieurs études ultrasonographiques effectuées sur des sujets de 50 ans et plus ont déterminé un diamètre moyen de l'aorte infrarénale compris entre 12 et 19 mm chez la femme et entre 14 et 21 mm chez l'homme⁸⁻¹⁰. La structure de la paroi aortique constitue le prototype d'une artère de type élastique. Si les structures de l'intima et de l'adventice sont comparables à celles de toute autre artère, il convient de décrire en détail la structure fine de la media aortique. Les trois composants principaux de la media sont l'élastine, le collagène et les cellules musculaires lisses. L'agencement de l'élastine en couches concentriques de lames élastiques ondulées, de grand axe longitudinal⁷ (environ 40 couches chez le nouveau-né, ce nombre augmentant jusqu'à 70 chez l'adulte)¹¹, a été décrit sur la base

d'observations en microscopie optique de préparations de parois aortiques relaxées¹²⁻¹⁵. Le nombre de lames élastiques dans la media de l'aorte abdominale est proportionnel au diamètre et à la tension circonférentielle moyenne du vaisseau et, inversement, la valeur de tension circonférentielle aortique reste remarquablement constante dans les différents modèles animaux si elle est rapportée au nombre de lames élastiques¹⁶. Doyle et Dobrin¹⁷ montrent encore que la densité des lames élastiques est maximale juste sous l'intima, là où la contrainte circonférentielle est la plus grande (pour des raisons géométriques et en acceptant le postulat de l'incompressibilité de la paroi artérielle, la circonférence interne d'un vaisseau mis sous pression augmente plus que sa circonférence externe). Sur la base de ces correspondances remarquables entre l'agencement des tissus conjonctifs et leur fonction mécanique, le terme d'*unité lamellaire* s'est imposé en tant qu'unité fonctionnelle et structurelle de la media.

Le collagène est également un composant passif déterminant de la mécanique de la paroi. Dans la media, on trouve essentiellement du collagène des types I et III¹⁸, dont les fibres sont arrangées en direction circonférentielle⁵. Le rapport entre les quantités de collagène I et III dans la media aortique est de 2 pour 1. Le collagène III, bien que quantitativement moins représenté, est supposé jouer, de par sa plus grande extensibilité, un rôle important dans la résistance pariétale aux ondes de pression¹⁹. Halloran *et al.*²⁰ ont mesuré le contenu en élastine et en collagène de différents segments aortiques, la proportion de ces deux composants ayant un impact direct sur la compliance de l'aorte : le rapport élastine/collagène reste très équilibré de l'aorte ascendante aux artères rénales mais diminue sensiblement au niveau de l'aorte abdominale. De plus, les quantités absolues d'élastine et de collagène, si on les rapporte à la surface de la lumière aortique, atteignent leurs minima dans l'aorte infrarénale (Figure 1).

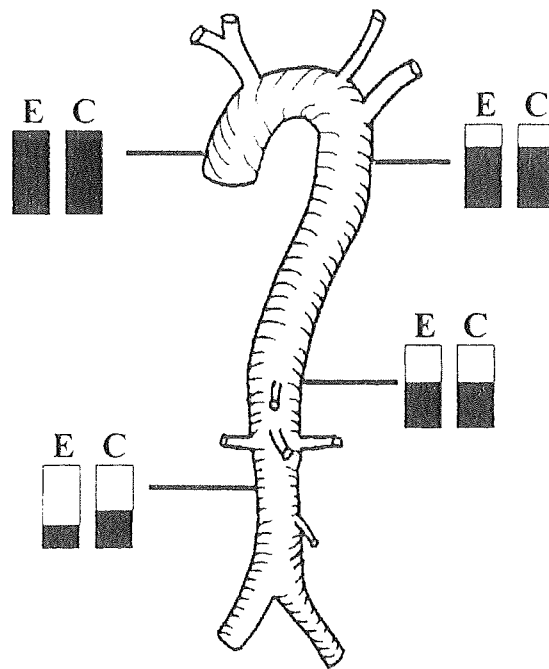


Figure 1.

Schéma de l'aorte indiquant les concentrations relatives en collagène (C) et en élastine (E) dans l'aorte ascendante, descendante, suprarénale et infrarénale. Les contenus en collagène et en élastine, rapportés à la surface de la lumière, sont minimaux au niveau de l'aorte infrarénale. Le rapport élastine sur collagène, qui détermine la compliance de l'artère, reste constant de la sortie du cœur aux artères rénales mais diminue dans l'aorte infrarénale. La modification de l'équilibre entre les deux principales protéines de la matrice extracellulaire peut expliquer en partie la propension particulière de ce segment aortique à développer des dilatations anévrysmales.

D'après Rehm *et al.*²¹

La composante active de la paroi artérielle est représentée par les cellules musculaires lisses. Dans la plupart des artères, ces cellules sont orientées majoritairement en direction circonférentielle. Benninghoff¹² a comparé l'agencement des cellules musculaires lisses dans la paroi des artères de distribution et de conduction. Dans les artères de type musculaire, on observe des anneaux musculaires continus d'une épaisseur de plusieurs cellules musculaires lisses accolées les unes aux autres. Ces muscles ont un arrangement concentrique entre les lames élastiques de la media. On parle de « Ringmuskeln » (Figure 2). Dans l'aorte et les autres artères de type élastique, les cellules musculaires ne sont pas agencées en épais faisceaux mais forment individuellement des ponts entre les lames élastiques concentriques ; Benninghoff parle alors de « Spannmuskeln ». L'axe des Spannmuskeln n'est pas strictement circonférentiel dans les artères de gros calibres : l'arrangement est plutôt hélicoïdal, induisant une composante de torsion du vaisseau lors de la contraction musculaire²².

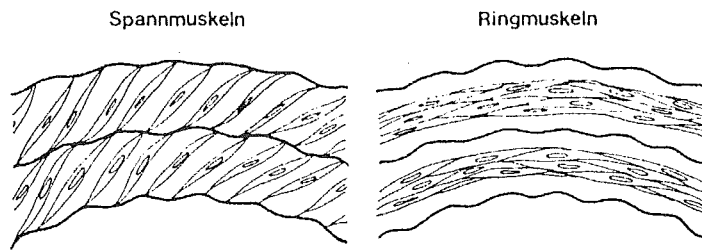


Figure 2.

Agencement des *Spannmuskeln* et des *Ringmuskeln* entre les lames élastiques. Les *Spannmuskeln* se trouvent dans l'aorte et les artères de conduction. Les *Ringmuskeln* se trouvent dans les artères musculaires de distribution.

D'après Dobrin⁷.

Plus récemment, Clark et Glagov²³ ont remis en question ces modèles sur la base d'observations en microscopie électronique. Le progrès de leur étude a été d'examiner la paroi artérielle sous tension, reproduisant plus fidèlement l'état de stress physiologique de l'artère, avec des fibres élastiques non plus détendues et ondulées, mais étirées et rectilignes. Les cellules musculaires lisses sont d'orientation grossièrement circonférentielle, accolées les unes aux autres le long du grand axe du vaisseau pour former des bandelettes cellulaires plates maintenues par une lame basale commune et un fin réticule de fibrilles collagènes. Au-dessus et au-dessous, des fibres élastiques intimement associées entre elles, d'orientation également circonférentielle, tapissent étroitement les groupes cellulaires. Ces structures « élastine - cellules musculaires lisses - élastine » sont considérées comme la structure unitaire de base de la paroi et sont appelées *fascicules musculo-élastiques* (FME). Ces FME sont empilés les uns sur les autres et apparaissent relativement indépendants : en effet, les connexions entre les fibres élastiques de deux FME adjacents sont beaucoup moins solides que les connexions entre les deux couches de fibres élastiques d'un même FME. Les couches successives de FME sont séparées les unes des autres par une zone acellulaire étroite composée d'épais faisceaux de collagène ondulés et orientés eux aussi en direction circonférentielle. Le collagène constitue donc l'interface entre les systèmes élastiques de deux FME adjacents (Figure 3). L'épaisseur d'un FME (en direction radiale) est de une à deux cellules musculaires lisses ; sa largeur (en direction longitudinale) varie beaucoup, entre 100 μm et 3 mm selon le calibre du vaisseau observé ; sa longueur (en direction circonférentielle) atteint une valeur maximale de 4 à 5 mm. Selon les auteurs, c'est le fait d'avoir observé des parois artérielles

complètement relaxées au moment de leur inclusion en paraffine qui a engendré des descriptions erronées. En effet, les systèmes élastiques de deux FME adjacentes, relâchés et ondulés, apparaissent comme une lame élastique acellulaire homogène.

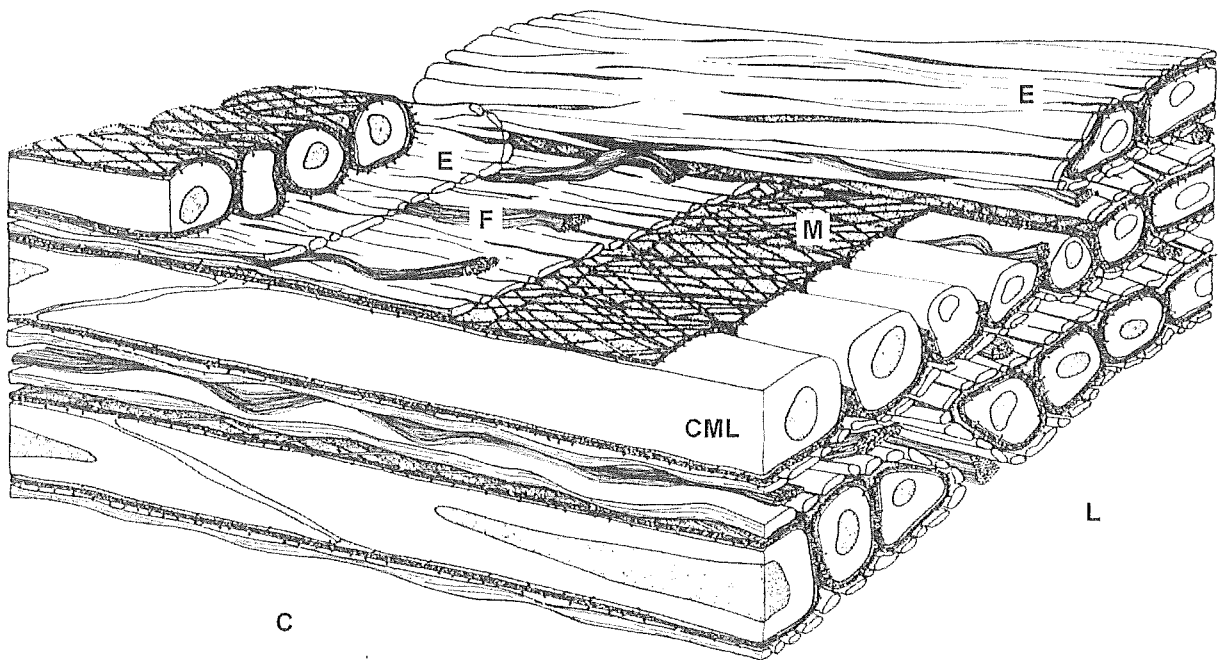


Figure 3.

Représentation schématique de la structure de la media de l'aorte des mammifères. C = plan de coupe circonférentiel, L : plan de coupe longitudinal ; Ce : cellules musculaires lisses ; M ; matrice péri-cellulaire composée de la lame basale et de fibrilles collagènes ; E : fibres élastiques ; F : faisceaux de collagène ondulés.

D'après Clark et Glagov²³.

L'orientation circonférentielle des composants pariétaux n'est pas conservée en tout point de la paroi. Les FME proches de l'intima et de l'adventice tendent vers une orientation plus longitudinale, c'est-à-dire plus parallèle aux forces auxquelles elles sont soumises : forces de cisaillement du flux sanguin du côté intimal, distensions longitudinales dues à l'onde de pression systolique et tensions exercées par les branches latérales de l'aorte du côté adventiciel.

2.1.2. Mécanique de la paroi

2.1.2.1. Généralités

La fonction mécanique des artères est un déterminant majeur de l'hémodynamique. L'aorte, en tant qu'artère de type élastique, se distend en systole et l'augmentation de volume du conduit permet de contenir plus de 50% du volume d'éjection cardiaque²⁴⁻²⁶. Durant la diastole, en se relâchant, l'aorte restitue l'énergie emmagasinée en systole. Ainsi la paroi est un déterminant majeur de la pression artérielle instantanée et constitue la structure responsable de l'impédance vasculaire, c'est-à-dire la résistance à la composante oscillatoire du flux sanguin⁷.

Les mesures quantitatives des propriétés mécaniques des artères ont toujours été effectuées sous le postulat que la paroi artérielle était un corps homogène. Pourtant l'histologie démontre le contraire. L'intima développe des forces mécaniques négligeables, comme l'illustre l'étude des propriétés mécaniques de la paroi capillaire²⁷, et l'adventice ne participe pas à la rigidité de la paroi, le collagène qui la compose restant détendu jusqu'à de très hautes pressions⁵. Ainsi, aux pressions physiologiques, c'est la media, structure hautement organisée, qui détermine à elle seule les propriétés mécaniques de l'artère. Dobrin²⁸, en étudiant le comportement mécanique de la media à différents endroits de son épaisseur, a pu démontrer que bien que de structure hétérogène, elle se comporte comme un matériel fonctionnellement homogène.

Lorsqu'une artère est soumise à une pression, elle se distend dans deux directions principales, circonférentielle et longitudinale, et elle se comprime en direction radiale (Figure 4). Les composants de la paroi qui lui confèrent sa rigidité et s'opposent à sa distension sont les cellules musculaires lisses, composant actif, ainsi que l'élastine et le collagène, composants passifs, dont il convient de préciser la structure et les propriétés mécaniques individuelles.

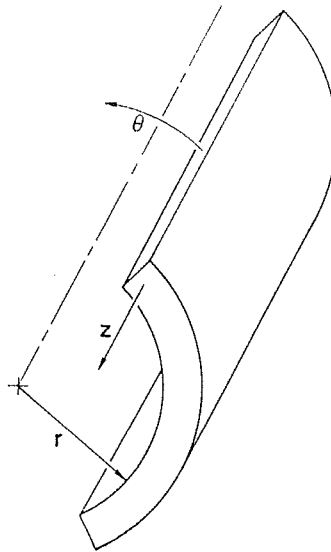


Figure 4.

Schéma d'un segment d'artère illustrant les directions circonférentielle (θ), longitudinale (z) et radiale (r). Les elongations et contraintes en direction circonférentielle et longitudinale distendent la paroi lors de la mise sous pression. Les elongations et contraintes en direction radiale compriment la paroi.

D'après Dobrin⁷.

2.1.2.2. Propriétés des fibres élastiques²⁹.

Les fibres élastiques sont composées d'élastine, matériel amorphe enrobant des microfibrilles d'un diamètre de 10 nm. Les microfibrilles, principalement représentées par la fibrilline, enveloppent également l'extérieur de la fibre élastique. Ces deux composants sont synthétisés par les fibroblastes et les cellules musculaires lisses. La tropoélastine est une molécule globulaire de 5 à 7 nm de diamètre, riche en glycine et comportant plusieurs résidus lysine : c'est l'unité de base de l'élastine. Les molécules de tropoélastine se complexent entre elles par leurs résidus lysine, après oxydation par la lysyl-oxydase. Ces complexes, appelés desmosine, sont extrêmement stables et résistants à la protéolyse³⁰. La complexation des molécules de tropoélastine confère à l'élastine une structure hélicoïdale comparable à un ressort que l'on peut étirer. Les complexes se déposent petit à petit le long des microfibrilles, qui représentent le squelette de la fibre élastique.

La quantité d'élastine de la paroi aortique normale est estimée à 35% du poids sec³¹. La plus grande partie de l'élastine est synthétisée avant la naissance. Les faibles quantités

de mRNA codant pour la tropoélastine mesurées dans l'aorte adulte attestent du faible taux de synthèse de cette protéine³². La demi-vie de l'élastine est estimée à 70 ans et il semble que l'aorte de l'adulte ne soit plus capable de produire de l'élastine mature^{33, 34}. Mathématiquement, on exprime l'élasticité d'un matériau par son élongation ε (égale à l'augmentation de longueur ΔL divisé par la longueur initiale L_0) et par son module élastique de Young E (égal à la contrainte σ divisée par l'élongation ε ; la contrainte est la force exercée sur le matériau divisée par la surface sur laquelle cette force s'applique. Plus le module de Young est grand, plus le matériau est rigide). Le module élastique d'une bandelette d'élastine vaut entre 1.5 et 4.1×10^6 dynes/cm² et tend à augmenter de manière exponentielle avec l'extension⁷. Carton³⁵ a mesuré l'élasticité de fibres individuelles extraites de bandelettes élastiques et a obtenu une élongation de plus de 1.30. Il a également remarqué que les fibres individuelles étaient moins extensibles que la bandelette mère, ce qui montre que l'élasticité de l'élastine n'est pas uniquement liée à ses propriétés intrinsèques mais également à son agencement en réseau dans la bandelette.

2.1.2.3. Propriétés du collagène²⁹.

Le collagène regroupe toute une famille de molécules différentes. Dans la paroi aortique, on retrouve deux types de collagène fibrillaire, les types I et III¹⁸. Le collagène est une molécule très riche en glycine, dont l'unité de base est le tropocollagène. Cette molécule insoluble se compose de trois chaînes d'acides aminés agencées en triple hélice. Elle a une longueur de 300 nm et un diamètre de 1.23 nm. Les unités de tropocollagène s'alignent parallèlement les unes aux autres avec une étonnante régularité et forment des fibrilles, puis d'épais faisceaux extrêmement résistants à la traction. Contrairement à l'élastine, le collagène est constamment renouvelé ; sa demi-vie est de deux à trois jours et sa synthèse est stimulée par les contraintes qui s'exercent sur le tissu conjonctif.

Selon le degré d'extension de la fibre, le module élastique du collagène vaut entre 0.3 et 2.5×10^{10} dynes/cm², c'est-à-dire plusieurs milliers de fois plus que celui de l'élastine⁶. La rigidité croissante du collagène au fur et à mesure de son extension est associée à l'alignement parallèle des faisceaux dans le réseau. Les fibres collagènes individuelles ont des valeurs d'élongation de 0.03-0.04 seulement^{36, 37}. Ces faibles

valeurs suggèrent que le collagène de la paroi artérielle reste lâche jusqu'à ce que le vaisseau soit fortement distendu.

2.1.2.4. Dynamique circonférentielle de la paroi artérielle.

In vivo, la distension de la paroi artérielle s'effectue principalement dans la direction circonférentielle. Le tracé des modifications instantanées de la circonférence artérielle ressemble fortement à celui de l'onde de pouls³⁸. Plusieurs études ont montré une augmentation systolique du diamètre aortique d'environ 15% par rapport au diamètre en diastole. L'aorte thoracique présente des valeurs plus élevées, aux alentours de 18%⁷. Peterson *et al.*³⁹ ont développé un modèle mathématique - le module élastique de pression - pour estimer l'élasticité d'un vaisseau sur la base de paramètres facilement mesurables in vivo. Ils ont ainsi mis en évidence que la rigidité de la paroi augmente au fur et à mesure que l'on s'éloigne du cœur ; ainsi l'aorte thoracique est plus compliant que l'aorte abdominale. D'autre part, ils relèvent une corrélation entre la valeur de tension artérielle et la rigidité de la paroi.

Bergel^{40, 41} a étudié le profil de l'augmentation du module élastique en fonction de la distension du vaisseau. L'augmentation apparaît biphasique, faible pour les distensions modérées et plus marquée pour les fortes distensions, sans qu'un point d'inflexion net puisse être déterminé entre les deux phases. Reuterwall⁴² interprète ces résultats comme l'étirement de l'élastine aux faibles distensions et celui du collagène aux fortes distensions. L'adventice est particulièrement riche en collagène et l'on pensa d'emblée qu'à partir d'une certaine charge, elle devait jouer un rôle important dans la rigidité et la résistance de la paroi⁴³. Apter⁴⁴ mesure une circonférence de l'adventice isolée d'une aorte de chien valant le double de celle de sa media. Etant donné que les artères en charge n'atteignent jamais des valeurs d'élongation de 1.00 aux pressions physiologiques, il n'est pas concevable que l'adventice soit étirée à de telles pressions. L'observation microscopique de segments aortiques fixés à des pressions allant de 5 à 200 mmHg par Wolinsky et Glagov⁵ montre que les « lames élastiques » de la media sont rétractées et ondulées à basse pression et se tendent aux pressions physiologiques. De même, le collagène de la media apparaît tendu aux pressions physiologiques. Par contre le collagène de l'adventice reste détendu aux pressions physiologiques. C'est donc l'élastine qui est responsable de l'extensibilité de la paroi

aux faibles contraintes et l'élastine étirée avec les faisceaux collagènes de la media qui confèrent à la paroi sa rigidité aux pressions physiologiques. Dobrin²⁸ confirme ce résultat : ce n'est qu'aux très faibles pressions que les propriétés élastiques des artères sont déterminées par le déplissement de l'élastine. Dès 25-50 mmHg de pression, les lamelles élastiques sont véritablement tendues et exercent une résistance à l'extension.

Le rôle du muscle lisse, s'il apparaît évident dans les artères de type musculaire où il permet la régulation fine du calibre vasculaire et de la résistance de la paroi, s'avère plus complexe au niveau des grandes artères de distribution. De nombreuses études ont abordé ce sujet et les résultats furent fort controversés. Lawton⁴⁵ et Torrance et Shwartz⁴⁶ avancent que la contraction du muscle lisse diminue la distensibilité des artères. Au contraire, Wezler et Boger⁴⁷ et Wiggers et Wegria⁴⁸ montrent que l'excitation du muscle lisse cause une augmentation de la distensibilité. Dobrin et Rovick⁴⁹ résolvent le problème en montrant que l'évolution du module élastique de l'artère est différente selon qu'on le rapporte à la pression exercée dans le vaisseau ou à l'élongation de la paroi ($\Delta r/r_0$). La figure 5 montre que bien que si l'activation du muscle lisse augmente le module élastique pour presque toutes les élongations, elle produit une diminution du module élastique quand ce paramètre est rapporté à la pression. Le traitement à la noradrénaline (NEpi) qui a pour effet de contracter les cellules musculaires provoque également une diminution du calibre artériel ; de ce fait, l'artère traitée à la noradrénaline présente, pour toutes pressions, une élongation bien inférieure à celle de l'artère traitée au KCN (Le KCN empoisonne la cellule musculaire lisse et neutralise toute activité musculaire). Sur la figure, les flèches illustrent cette différence en désignant les élongations correspondant à une pression de 100 mmHg pour des artères traitées à la noradrénaline et au KCN. Le module élastique des artères traitées au KCN est déterminé principalement par les caractéristiques mécaniques du collagène et de l'élastine étirés ; ainsi la paroi devient inextensible à de relativement faibles pressions. En revanche, le module élastique des artères traitées à la noradrénaline est dominé par les propriétés mécaniques du muscle lisse et de l'élastine détendue : le muscle prend en charge par sa contraction une partie de la contrainte pariétale et permet une certaine relaxation des composants passifs de la paroi. Ainsi la paroi peut conserver son élasticité jusqu'à des pressions plus importantes.

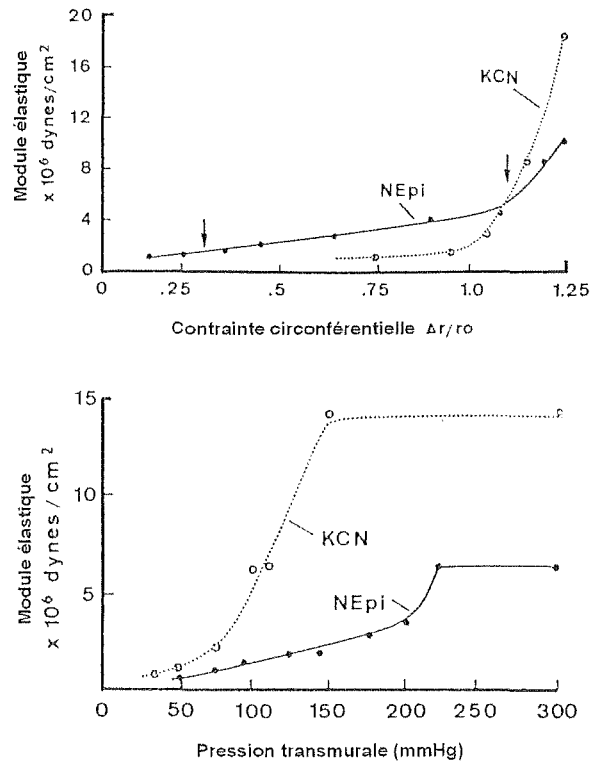


Figure 5.

Modules élastiques de segments cylindriques d'artères carotides. *En haut* : module élastique mesuré en fonction de l'élongation circonférentielle. L'activation musculaire augmente le module élastique à toutes les élongations sauf aux plus grandes. *En bas* : Module élastique mesuré en fonction de la pression. De manière paradoxale, l'activation musculaire diminue le module élastique.

Les flèches verticales désignent l'élongation correspondant à une pression de 100 mmHg à l'état relaxé et à l'état contracté. L'activation musculaire cause une contraction correspondant à une diminution de l'élongation. Ainsi, pour toute pression, l'artère contractée a une élongation inférieure à celle d'une artère relaxée.

D'après Dobrin et Rovick⁴⁹.

L'effet net de la contraction musculaire in vivo dépend de la condition dans laquelle elle survient. En cas d'hypotension, l'activation réflexe du muscle entraîne une constriction de l'artère de conduction⁵⁰ et peut être associée à une diminution de la rigidité du vaisseau. Cependant, la circonstance physiologique la plus fréquente de contraction du muscle vasculaire est la réponse à une augmentation de pression. La contraction réflexe du muscle lisse est alors accompagnée d'une distension du vaisseau due à l'augmentation tensionnelle^{51, 52} ; la rigidité de la paroi va alors augmenter par l'activation musculaire qui s'ajoute à la rigidité des tissus conjonctifs étirés.

2.1.2.5. Dynamique longitudinale de la paroi artérielle

Les modifications de longueur de la paroi artérielle durant le cycle cardiaque sont minimales *in vivo*, de l'ordre de 1%⁵³. Cette constance est due à l'effet des tissus conjonctifs périvasculaires et à la contrainte exercée par les branches même du vaisseau qui jouent le rôle d'ancrages dans le lit vasculaire. Lorsque l'on excise une artère, on observe une rétraction d'environ 30%^{40, 54, 55}. Cette rétraction longitudinale est faible chez le nouveau-né et elle augmente avec la croissance qui étire petit à petit les vaisseaux⁵⁶. La rétraction est maximale chez le jeune adulte et diminue avec l'âge^{54, 57}. Si l'on considère les contraintes longitudinales (σ_z) de la paroi artérielle, on remarque qu'elles résultent de deux forces : la contrainte liée à la traction σ_{zt} (l'artère est sous tension) et la contrainte provoquée par l'onde de pression σ_{zp} . La figure 6 montre l'évolution de ces deux composantes avec l'augmentation de la pression : une augmentation de σ_{zp} durant l'onde de pouls allonge légèrement le vaisseau, diminuant ainsi la composante σ_{zt} ⁵⁵. Le résultat net de cette interaction est que la contrainte longitudinale totale reste stable jusqu'à de grandes distensions. Ainsi l'artère est maintenue à une longueur constante sur une large gamme de pressions.

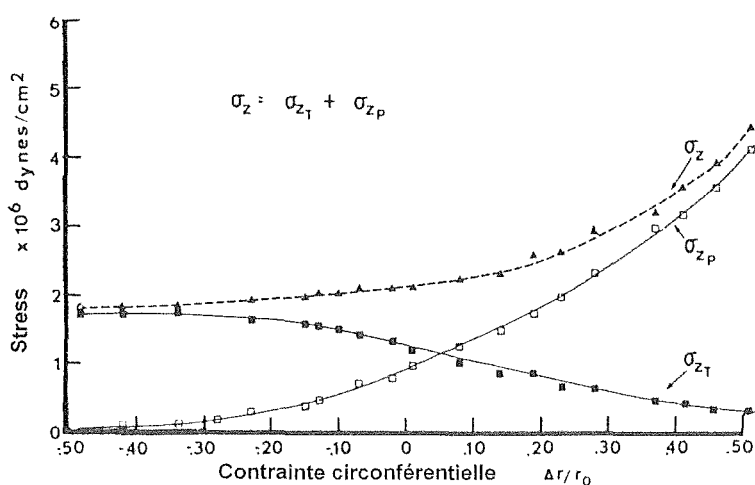


Figure 6.

Contraintes longitudinales d'un segment cylindrique relaxé d'artère carotide de chien, en fonction de son élongation circonférentielle. L'élongation zéro correspond à la circonférence du vaisseau dans son état totalement relaxé, sans contraintes.

D'après Doyle et Dobrin.⁵⁵

L'activation du muscle lisse a peu d'effets sur la rigidité longitudinale des artères⁵⁸. Il existe pourtant des évidences histologiques de cellules musculaires lisses orientées sur un axe longitudinal²³. Du fait de l'existence de branches artérielles et d'un tissu périvasculaire qui tendent à stabiliser la longueur du vaisseau, il est peu probable que la composante longitudinale de la contraction musculaire puisse raccourcir le vaisseau de manière significative in vivo. Cependant, l'activation du muscle lisse peut augmenter la rétraction de vaisseaux endommagés et ainsi favoriser l'hémostase⁷.

2.1.2.6. Dynamique radiale de la paroi artérielle.

Alors que les contraintes circonférentielle et longitudinale sont des contraintes de tension, la contrainte radiale est compressive. Son effet n'est alors pas une élongation, mais la compression de la paroi artérielle. La compression radiale est de faible amplitude, environ 5% de la valeur moyenne de l'élongation circonférentielle⁷.

La contrainte radiale est distribuée sur toute l'épaisseur de la paroi. Elle est égale à la pression transmurale au niveau de la lumière et diminue exponentiellement pour atteindre zéro au niveau de l'adventice¹⁷. Cette distribution est importante car les contraintes radiales sont susceptibles de comprimer les vasa vasorum. Ainsi, dans les artères normales, les vasa vasorum se trouvent dans les couches périphériques de la paroi⁵⁹. En présence de plaques d'athérosclérose, par contre, on trouve des vasa vasorum dans les couches internes de la paroi⁶⁰. Cela suggère que la rigidité des plaques protège les tissus adjacents de la compression ou, inversement, que la résistance à la diffusion des nutriments, augmentée par la plaque, est telle que l'artère doit développer son réseau de vasa vasorum.

2.1.3. Aorte et vieillissement.

Durant le développement foetal et néonatal, on observe une augmentation de la tension artérielle systolique et du diamètre artériel. Du point de vue morphologique, on observe une déposition progressive d'élastine de part et d'autre des couches de cellules musculaires lisses, épaississant ainsi la paroi et lui donnant son aspect stratifié caractéristique²³.

Tout au long de la vie, le contenu en collagène et le rapport collagène/élastine dans la paroi artérielle augmente⁶¹. Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation progressive de la tension artérielle systolique et de modifications morphologiques et fonctionnelles de la paroi artérielle. Le diamètre artériel augmente de même que l'épaisseur de la paroi, principalement au niveau de la media⁶². Les fibres élastiques perdent de leur élasticité par accumulation de calcium⁶³. La figure 7 illustre l'augmentation de la rigidité artérielle avec l'âge : on remarque que la transition de la phase COMPLIANTE vers la phase RIGIDE de la courbe se déplace progressivement vers des pressions plus basses et qu'elle s'opère de manière plus abrupte. L'artère apparaît donc plus dilatée et plus rigide aux pressions physiologiques.

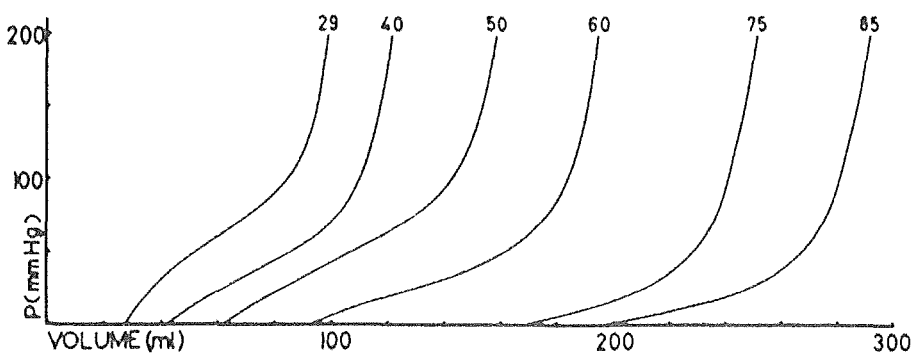


Figure 7.

Courbes pression-volume de segments d'aorte thoracique. La portion COMPLIANTE (horizontale) de chaque courbe reflète l'extension progressive de l'élastine ; la portion RIGIDE (verticale) reflète la rigidité des fibres de collagène étirées. Le nombre situé au-dessus de chaque courbe désigne l'âge du sujet sur lequel l'artère a été prélevée.

D'après Bader⁶².

En ce qui concerne les propriétés longitudinales de la paroi aortique, il a été mentionné que les forces de rétraction longitudinales (σ_{zt}) diminuent avec l'âge. On attribue cela à la déposition de tissu fibreux périvasculaire dès la fin de la croissance, aussitôt que l'artère a atteint sa taille définitive ; ce tissu conjonctif résiste aussi bien à l'extension qu'à la rétraction. L'augmentation de la pression provoque quant à elle une augmentation de σ_{zp} . On assiste alors à un déséquilibre entre σ_{zp} et σ_{zt} , qui compromet la stabilité de la contrainte longitudinale totale σ_z . Les artères tendront alors à s'allonger sous l'effet de la pression. En raison de l'existence de branches latérales qui jouent le rôle d'ancrages dans le lit vasculaire, l'aorte ne peut pas s'allonger librement ;

l'allongement qui s'effectue entre deux points d'ancrage est responsable de la tortuosité de l'aorte que l'on observe cliniquement, principalement chez les patients âgés et hypertendus.

2.2 L'ANEVRYSME DE L'AORTE ABDOMINALE

2.2.1. Généralités

2.2.1.1. Définitions

L'anévrisme de l'aorte est une pathologie connue depuis des siècles. Ainsi des descriptions de « masses pulsatiles » apparaissent dans le papyrus d'Ebers (env. 2000 av J-C) et dans les travaux de Galien (131-200) déjà. Si le concept de l'anévrisme est aujourd'hui bien compris, lui donner une définition précise et univoque s'est par contre avéré difficile.

La définition qualitative de l'anévrisme est claire et universellement reconnue : un anévrisme est la dilatation *permanente et localisée* (i.e. focale) d'une artère. On distingue l'anévrisme de l'artériomégalie qui consiste en un élargissement artériel *diffus* concernant plusieurs segments artériels (i.e. non focal)⁶⁴.

Du point de vue quantitatif, le diamètre critique à partir duquel une artère est considérée comme pathologiquement agrandie reste débattu. Dans le cadre de leurs travaux sur l'artériomégalie, Callum *et al.*⁶⁵ proposent en 1974 une première définition opérationnelle sur la base de mesures artériographiques : sont artériomégales tous les patients dont le diamètre aortique est supérieur au diamètre moyen + 2 déviations standard d'un groupe contrôle représentatif de la population générale. Cette définition correspondait à un diamètre supérieur à 25 millimètres.

En 1991, un comité de nomenclature ad hoc⁶⁴ propose une définition générale de l'anévrisme et de l'artériomégalie, l'artère étant considérée comme pathologiquement agrandie lorsque son diamètre dépasse d'au moins 50% son diamètre normal attendu. Les auteurs définissent en outre l'ectasie, qui correspond à une dilatation modérée de l'artère qui n'atteint pas le critère de définition de l'anévrisme.

La difficulté de trouver une définition uniforme à l'anévrisme de l'aorte abdominale est liée à la grande variabilité des diamètres aortiques dans la population normale. Ce diamètre varie en effet selon la méthode de mesure utilisée, l'âge et le sexe du patient, ainsi que selon la tension artérielle au moment de la mesure (Tableau 1).

Tableau 1. Diamètres représentatifs de l'aorte abdominale adulte

Méthode de mesure	Sexe	Extrêmes des moyennes (mm)	Extrêmes des déviations standard (mm)
CT ⁶⁶ , artériographie ⁶⁷	F	16.6 - 21.6	2.2 - 3.2
CT ⁶⁶ , artériographie ⁶⁷	M	19.9 - 23.9	3.0 - 3.9
US B-mode ⁶⁸ , CT ^{66, 69} , artériographie ⁶⁷	F	11.9 - 18.7	0.9 - 3.4
US B-mode ^{8, 68} , CT ^{66, 69} , artériographie ⁶⁷	M	14.1 - 20.5	0.4 - 3.7

A cet égard, Evans *et al.*⁷⁰ proposent d'adapter la définition de l'anévrisme à l'âge du patient. En effet, la mesure par CT-scan du diamètre de l'aorte thoracique descendante dans la population générale montre une augmentation de diamètre de 75% entre l'âge de 20 ans et l'âge de 90 ans (Figure 8). Un critère fixe de diagnostic de l'anévrisme risque donc de manquer de spécificité, une aorte présentant une dilatation physiologique risquant d'être diagnostiquée comme anévrysmale chez le sujet âgé. Inversement, à diamètres égaux, un anévrisme devrait être considéré comme d'autant plus menaçant qu'il survient chez un patient plus jeune.

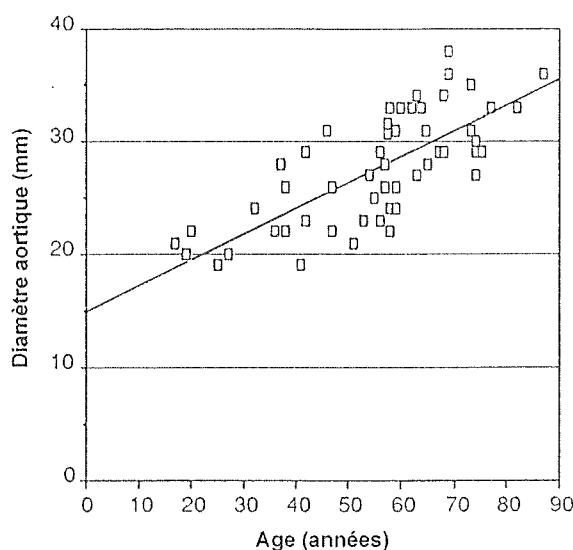


Figure 8.

Relation entre l'âge et le diamètre maximal de l'aorte thoracique descendante non-anévrysmale.

D'après Evans *et al.*⁷⁰

Bengtsson *et al.*⁷¹ se limitent à une définition qualitative, considérant comme anévrysmale toute aorte présentant une dilatation focale dans son segment infrarénal.

Certains auteurs comparent le diamètre aortique infrarénal au diamètre suprarénal pour établir leur diagnostic. Ainsi, pour Lindholm *et al.*¹⁰, une aorte abdominale est anévrysmale si son diamètre dépasse celui de l'aorte au niveau des artères rénales. Collin⁸ exige une différence de 5 millimètres entre les diamètres de l'aorte infrarénale et suprarénale pour conclure à un anévrysme. Verloes⁷² tient quant à lui pour critère diagnostic d'un anévrysme de l'aorte abdominale un rapport entre les diamètres infrarénal et suprarénal supérieur à 1,5. Plus restrictifs, Frydman *et al.* ne parlent d'anévrysme qu'à partir d'un rapport des diamètres des aortes infrarénale et suprarénale supérieur à 2,0 ; un rapport supérieur à 1,5 représente le seuil diagnostic de l'ectasie aortique⁷³.

Cependant, la plupart des auteurs ont adopté une définition plus rigide, considérant une valeur limite au-delà de laquelle toute aorte est considérée comme pathologiquement agrandie. Cette définition est très pragmatique, mais ne tient pas compte des variations dues à l'âge et au sexe. La valeur limite doit alors être suffisamment élevée pour pouvoir poser le diagnostic d'anévrysme de manière spécifique, même chez un patient très âgé. Ainsi, des valeurs de 25 mm^{67, 74-76}, 30 mm^{9, 77-83} et 40 mm⁸ ont été proposées. Siegel et Cohan⁸⁴ nuancent leur définition en affirmant qu'une aorte abdominale doit excéder 30 à 33 mm de diamètre chez un patient âgé pour être considérée comme anévrysmale ; en revanche, chez les patients jeunes (<50 ans), une aorte abdominale ne devrait pas dépasser 20 mm de diamètre.

A côté de la définition de l'anévrysme de l'aorte abdominale lui-même, les termes de *petit* et *grand* anévrysme sont apparus dans la littérature à la suite d'études concernant le pronostic. La limite entre ces deux classes, quoique contestée par certains auteurs, a été fixée à un diamètre de 50 mm⁸⁵ à 55 mm⁸⁶.

2.2.1.2. Classification

La classification de l'anévrysme de l'aorte abdominale est complexe et ne peut pas se contenter d'un seul critère. Il faut en effet tenir compte de sa localisation, de son étiologie, de ses caractéristiques histologiques et des manifestations clinicopathologiques qui l'accompagnent⁶⁴.

Localisation.

Un anévrisme peut toucher n'importe quelle artère du corps. Les anévrysmes dont il est ici question se limitent à la partie infrarénale de l'aorte descendante. Cependant, des anévrysmes siégeant sur d'autres segments aortiques, les artères iliaques, rénales, splanchniques, les artères des membres inférieurs et supérieurs ou les troncs précérébraux ont été décrites avec des fréquences plus ou moins élevées.

Etiologie.

Les anévrysmes congénitaux résultent d'une déficience dans la synthèse de composants de la matrice extracellulaire. Les deux maladies les mieux décrites dans ce contexte sont le syndrome de Marfan et le syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV. Le syndrome de Marfan⁸⁷ consiste en une mutation du gène FBN 1 situé sur le chromosome 15q21, qui entraîne la production d'une fibrilline de structure anormale. Cette anomalie microfibrillaire prédispose à la dégénération des lames élastiques et à la dilatation aortique. Ce syndrome se retrouve avec une prévalence de 1 sur 10'000 dans la population et se transmet selon le mode autosomal dominant avec forte pénétrance mais grande variabilité clinique. Environ 30% des cas sont néanmoins consécutifs à de nouvelles mutations. Le phénotype inclut une dilatation aortique située le plus souvent au niveau de la racine aortique entraînant une insuffisance aortique, un prolapsus mitral avec insuffisance valvulaire, une stature mince et élancée avec arachnodactylie, une hyperlaxité ligamentaire et une luxation cristallinienne⁸⁸. Le syndrome d'Ehlers-Danlos type IV⁸⁹ résulte d'une anomalie de synthèse du collagène de type III. On a reconnu trois mutations distinctes du gène codant pour ce type de collagène. Elles affectent le taux de synthèse des chaînes pro- α 1, la sécrétion du procollagène de type III et la synthèse d'un collagène de structure anormale. Le mode de transmission de ce syndrome n'est pas clairement établi. Son phénotype est surtout marqué par la faiblesse de la paroi des grandes artères et des viscères creux, normalement riches en collagène de type III. Les patients atteints de cette maladie sont à risque de rupture spontanée de ces organes.

Des causes mécaniques sont associées à certains anévrysmes. Les anévrysmes poststénotiques résultent de facteurs hémodynamiques mal caractérisés générés par une sténose intrinsèque sévère ou une compression externe de l'artère. On décrit également des anévrysmes associés aux fistules artérioveineuses. Un traumatisme,

perforant ou non-perforant, est parfois à l'origine de l'anévrisme ; il s'agit alors le plus souvent de faux anévrysmes.

Les anévrysmes associés aux maladies inflammatoires sont notamment observés dans le cadre de la maladie de Takayasu, de la maladie de Behçet, de la maladie de Kawasaki, de la panartérite noueuse ou d'inflammations péri-artérielles (notamment en cas de pancréatite).

L'anévrisme infectieux, souvent appelé anévrisme mycotique, a une origine bactérienne ou fongique. L'origine de l'infection peut être un traumatisme pénétrant, la dissémination hémotogène d'un foyer infectieux, la progression par continuité d'une infection de voisinage ou une contamination peropératoire. L'anévrisme syphilitique était une cause fréquente d'anévrisme aortique avant l'ère des antibiotiques. Actuellement, tout comme la syphilis tertiaire, l'anévrisme syphilitique est rare. Ce type d'anévrisme touche dans la grande majorité des cas l'aorte thoracique, mais peut s'étendre distalement à l'aorte abdominale ou proximale jusqu'à la valve aortique. Il se caractérise par une dégénérescence progressive de la media résultant de l'ischémie de l'adventice sur endartérite oblitérante des vasa vasorum. Des déformations subséquentes de l'aorte, causées par des rétractions cicatricielles, favorisent le développement d'une athérosclérose sévère pouvant boucher les ostia des artères coronaires⁹⁰. Actuellement, la Salmonelle est le micro-organisme le plus fréquemment responsable de l'anévrisme mycotique. Le tableau clinique comprend de la fièvre, une leucocytose sanguine, une masse abdominale et des douleurs dorsales, mais les hémocultures ne sont positives que dans 47% des cas. Ce type d'anévrisme est associé à un taux élevé de rupture et à une importante mortalité⁸⁴.

Des anévrysmes se retrouvent également au niveau d'anastomoses vasculaires et de cicatrices d'artériotomie. Il s'agit le plus souvent de faux anévrysmes. Dans ces cas, il faut envisager l'hypothèse d'une infection au niveau de la suture ou du lâchage de l'anastomose.

La très grande majorité des anévrysmes n'a toutefois pas d'étiologie déterminée et constitue le grand groupe des anévrysmes non-spécifiques. C'est cette catégorie d'anévrysmes qui fait l'objet du présent travail. En raison d'une fréquente association à une athérosclérose sévère, le terme d'anévrisme athérosclérotique a longtemps été utilisé. Cependant, l'hypothèse que l'athérosclérose soit responsable du développement de l'anévrisme perd actuellement de plus en plus de crédit.

Morphologie.

Il est important de classer les anévrismes selon leurs dimensions (diamètres antéro-postérieur et transverse, longueur) ainsi que selon leur forme (ils peuvent être sacculaires c.-à-d. que seule une partie de la circonférence de la paroi est dilatée, ou fusiforme c.-à-d. concernant la paroi artérielle dans toute sa circonférence.)

Caractéristiques clinico-pathologiques.

En considérant un anévrisme, il faut noter les manifestations cliniques qui l'accompagnent: palpation d'une masse pulsatile, douleurs abdominales ou dorsales, douleurs ou signes d'ischémie des membres inférieurs, associés à l'envoi d'embolies dans la circulation périphérique. On estime également l'état hémodynamique du patient (recherche de signes de choc).

2.2.1.3. Symptomatologie

Le fait que l'anévrisme de l'aorte abdominale se développe sans causer de symptômes en fait une pathologie éminemment redoutable. La plupart des anévrismes sont de découverte fortuite, soit à l'occasion d'un examen clinique où l'on palpe une masse abdominale pulsatile, soit à l'occasion d'un examen par ultrasonographie ou CT-scanner abdominal. Karkos *et al.*⁹¹ montrent que parmi les anévrismes découverts fortuitement, 48% le sont par simple palpation abdominale, 37,4% par un examen radiologique et 14,6% à l'occasion d'une laparotomie. La sensibilité de la palpation abdominale apparaît d'emblée insuffisante, le diamètre moyen des anévrismes ainsi détectés approchant 6,5 cm. Fielding *et al.*⁹² soutenaient que le diagnostic de l'anévrisme de l'aorte abdominale pouvait et devait être le plus souvent effectué cliniquement par palpation abdominale, au vu de la bonne sensibilité (91%) de cette méthode. Au contraire, Chervu *et al.*⁹³ soulignent le mauvais rendement de la palpation abdominale, avec une sensibilité de 38% (33% chez les patients obèses) pour la détection de l'anévrisme. Une méta-analyse a récemment été publiée sur le sujet par Lynch *et al.*⁹⁴, regroupant au total 17 études. Les auteurs insistent sur les grandes différences méthodologiques, imposant une certaine réserve dans l'interprétation globale des résultats. Au total, on retient un rendement extrêmement variable de la palpation abdominale dans la détection de l'anévrisme de l'aorte abdominale non-

rompu, avec une sensibilité de 33 à 100%, une spécificité de 75 à 100% et une valeur prédictive positive de 14 à 100%. Ces rendements sont inférieurs à ceux de l'examen ultrasonographique, qui devrait compléter tout examen clinique en cas de suspicion d'anévrisme. Accessoirement, l'examen radiologique permet une évaluation plus précise de la taille de l'anévrisme, la palpation abdominale tendant à surestimer le diamètre de l'aorte de 8 à 10 mm^{95, 96}. Ces constatations ne doivent toutefois pas remettre en question l'utilité de la palpation abdominale en première évaluation en raison de son caractère simple et non-invasif, d'autant plus qu'elle ne comporte pas de risque de précipiter la rupture d'un éventuel anévrisme⁹⁷.

Ce n'est le plus souvent qu'au moment où l'anévrisme commence à se rompre que les symptômes apparaissent. La rupture aiguë est en effet le mode de présentation de l'anévrisme de l'aorte abdominale dans 20% des cas⁹⁸. La douleur abdominale, la douleur dorsale et le choc hypovolémique sont les trois symptômes les plus fréquents⁹⁹. A ce stade, une intervention urgente est toujours indiquée.

Dans leur série, Marston *et al.*¹⁰⁰ montrent que seuls 26 % des patients admis pour rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale présentent la triade classique de douleur dorsale ou abdominale, hypotension et masse abdominale pulsatile. Ils insistent d'autre part sur le fait que ces symptômes sont extrêmement peu spécifiques. Ainsi, entre 18%¹⁰¹ et 63%¹⁰² seulement des patients hémodynamiquement stables admis pour suspicion de rupture d'anévrisme et douleurs abdominales présentent réellement un anévrisme rompu. Ces chiffres sont importants vu que la plupart des patients atteignant l'hôpital en vie sont normotendus ou ont été préalablement stabilisés par administration de fluides intraveineux⁸⁴. A l'inverse Marston *et al.*¹⁰⁰ remarquent dans leur série que 30% des anévrysmes rompus n'ont pas été correctement diagnostiqués à l'entrée, entraînant des retards importants dans la prise en charge de ces patients. Le faux diagnostic apparaît plus fréquent parmi les patients se présentant sans masse pulsatile abdominale palpable ou présentant un tableau de colique rénale^{103, 104}, de coxalgie¹⁰⁵, de douleur inguinale¹⁰⁶ ou testiculaire¹⁰⁷. Ces données illustrent la grande difficulté de poser un diagnostic d'anévrisme de l'aorte abdominale, même en cas de rupture, sur la base des seuls éléments cliniques.

Certaines autres manifestations plus rares, locales ou systémiques, ont été décrites en relation avec l'anévrisme de l'aorte abdominale. Johnston *et al.*⁶⁴ mentionnent des

phénomènes de compression au niveau du duodénum, des uretères ou des veines rénales, l'occlusion thrombotique de l'anévrisme et l'envoi d'embolies vers la périphérie à partir du thrombus mural.

Fischer *et al.*¹⁰⁸ présentent trois cas de patients pour lesquels une coagulation intravasculaire disséminée mena au diagnostic d'anévrisme de l'aorte abdominale. Il est intéressant de remarquer que deux de ces patients ont initialement consulté leur médecin en raison de pétéchies et d'ecchymoses plutôt que pour des symptômes directement attribuables à leur anévrisme. Tout patient porteur d'un anévrisme présente un processus dynamique localisé de coagulation intravasculaire avec fibrinolyse secondaire; dans la plupart des cas, il s'agit d'un état compensé entre facteurs pro- et anticoagulants, l'incidence d'une diathèse hémorragique cliniquement manifeste étant estimée à probablement moins de 5% des patients porteurs d'un anévrisme aortique. Plusieurs mécanismes pathogénétiques ont été proposés¹⁰⁹, comme la consommation de plaquettes suite à leur incorporation dans le thrombus mural, l'adhérence des plaquettes à une paroi aortique dénudée, l'activation des facteurs de la coagulation au contact du collagène ou l'adhérence anormale des plaquettes à une aorte athéromateuse. Les turbulences du flux sanguin associées à la dilatation artérielle peuvent également contribuer à l'activation de la coagulation. Cependant, au vu de la prévalence élevée de l'anévrisme de l'aorte abdominale et de la rareté de la coagulation intravasculaire disséminée, Siebert et Natelson¹¹⁰ mettent en doute le rôle causal de l'anévrisme (non-rompu) dans la CIVD et recommandent plutôt la recherche soigneuse d'une autre étiologie à la perturbation de la crase, en premier lieu d'une néoplasie occulte ou d'une maladie hépatique. En revanche, dans le cas d'un anévrisme rompu, les problèmes de coagulation incluant la coagulation intravasculaire disséminée ne sont pas rares et peuvent fortement influencer le pronostic postopératoire¹⁰⁹.

2.2.2. Histologie et morphologie

L'analyse histologique de pièces d'autopsie et de biopsies d'aortes anévrysmales permet de constater les altérations morphologiques suivantes : une athérosclérose extensive, la dégradation de l'élastine avec raréfaction des cellules musculaires lisses

et fibrose pariétale, une inflammation adventitielle avec néovascularisation de la paroi, et la présence d'un thrombus mural plus ou moins développé.

2.2.2.1. Athérosclérose et fibrose intimale

Comme précédemment mentionné, des lésions avancées d'athérosclérose se retrouvent dans la majorité des pièces examinées. Sur une échelle de 0 à 3, Freestone *et al.*¹¹¹ décrivent, au niveau de toutes les biopsies examinées, une athérosclérose extensive de grade 2 ou 3. Reed *et al.*¹¹² décrivent de surcroît une corrélation significative entre la présence d'un anévrysme de l'aorte abdominale et le degré d'athérosclérose. En effet, dans leur série d'autopsies, sur 27 pièces d'autopsie présentant un anévrysme, 25 présentaient des lésions d'athérosclérose d'un grade 5 ou plus sur une échelle de 7 (ce qui correspond à une atteinte de plus de 70% au moins de la surface de la paroi). Les résultats de Boutouyrie *et al.*¹¹³ sont toutefois moins unanimes ; dans leur série de biopsies, des lésions athéromateuses à type de plaque n'intéressaient que la moitié des 16 échantillons d'aortes anévrysmales examinés.

2.2.2.2. Altérations de la matrice extracellulaire et des cellules musculaires lisses

La structure pariétale en trois couches est encore reconnaissable dans l'aorte anévrysmale malgré des remaniements extensifs de la paroi. L'épaisseur respective de chacune des couches se révèle par contre sensiblement altérée. Les modifications pariétales les plus frappantes sont une fibrose importante, la dégradation des fibres élastiques et la raréfaction des cellules musculaires lisses^{113, 114}. L'intima, en raison des lésions d'athérosclérose, et l'adventice, en raison d'un degré variable de fibrose, sont épaissies tandis que la media, du fait de la dégradation de ses constituants, se retrouve fortement amincie.

La fragmentation des lamelles élastiques de la media et la diminution de la concentration d'élastine dans la paroi sont des altérations histologiques caractéristiques et constantes de l'aorte anévrysmale¹¹⁵⁻¹¹⁹. La quantité d'élastine de la paroi aortique représente 35% du poids de l'aorte normale, mais seulement 8% de celui d'une aorte anévrysmale³¹. Fait surprenant, au moins deux études ont mesuré une masse absolue d'élastine augmentée dans la paroi de l'aorte anévrysmale^{120, 121}. Rehm *et al.*²¹ y

proposent deux explications. La première est que les fibres d'élastine, nouvellement synthétisées et désorganisées, ont une plus faible capacité de fixer le colorant et sont, pour cette raison, difficilement reconnaissables sur les préparations histologiques. La seconde explication est qu'en raison de la dilatation du vaisseau, les fibres élastiques se répartissent sur un diamètre aortique plus grand et paraissent plus fines et moins nombreuses. White *et al.*⁶ montrent que la déplétion en élastine touche également l'adventice ; ils y décrivent une diminution non seulement du nombre de lamelles élastiques, mais aussi du nombre de fibres d'élastine par lame élastique.

Le contenu en collagène de l'aorte anévrysmale est soit augmenté^{115, 118, 120-122}, soit inchangé^{123, 124} par rapport à l'aorte normale. Seule une étude¹¹⁷ rapporte une diminution du contenu en collagène. Baxter *et al.*¹²¹ précise que non seulement le contenu en collagène, mais aussi le rapport entre le contenu en collagène et en élastine dans la paroi de l'aorte anévrysmale sont augmentés. On observe simultanément des signes de dégradation accélérée du collagène, attestant d'une accélération du turnover du collagène plutôt que d'une simple augmentation de sa synthèse¹²⁵⁻¹²⁷. Minion *et al.*¹²⁰ et Baxter *et al.*¹²¹ décrivent des augmentations du contenu en collagène de cinq fois, respectivement trois fois, et Menashi *et al.*¹²² montrent une augmentation de la concentration en collagène de 62% à 84% dans l'aorte anévrysmale par rapport à l'aorte normale. L'augmentation du contenu en collagène est positivement corrélée à l'âge du patient, au diamètre aortique et à l'étendue des lésions d'athérosclérose. Le collagène nouvellement synthétisé se dépose principalement dans l'intima (au niveau des plaques) et dans l'adventice ; on observe alors un amincissement progressif de la média au fur et à mesure de la dilatation de l'aorte. La diminution de la concentration d'élastine de la paroi s'explique donc en partie par un effet de dilution de l'élastine dans une masse augmentée de collagène.

Sakalihan *et al.*¹²⁶, en étudiant l'histologie d'anévrysmes de différentes tailles, décrivent l'évolution des lésions pariétales au fur et à mesure de la croissance de l'anévrysme. Pour les anévrysmes de moins de 5 centimètres de diamètre, le contenu en collagène est comparable à celui de l'aorte normale. La concentration en élastine (exprimée en pourcentage du poids sec) est par contre déjà très significativement abaissée dans cette catégorie d'anévrysmes. Pour ces petits anévrysmes, on peut donc conclure que la diminution de la concentration en élastine est principalement due à la dégradation de cette protéine, qui apparaît alors comme un événement précoce

dans la genèse de l'anévrisme. Ce n'est que dans les anévrismes de plus grands diamètres que l'on observe une augmentation progressive du contenu en collagène. Pour ces grands anévrismes, on peut alors penser qu'un phénomène de dilution contribue également à la raréfaction de l'élastine pariétale (Figure 9).

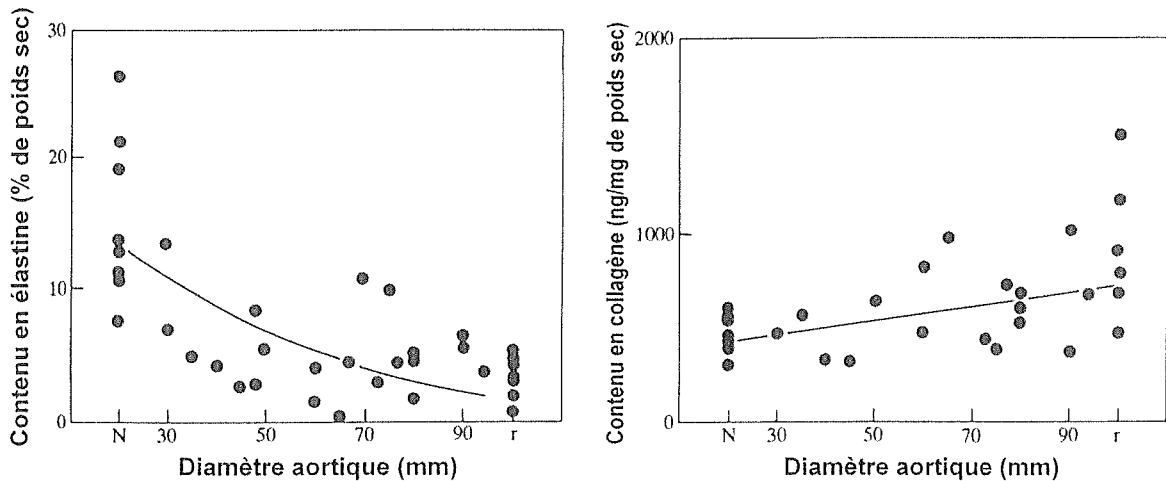


Figure 9.

A gauche : Relation entre contenu en élastine et diamètre d'aortes normales (N), d'anévrismes de l'aorte abdominale de tailles croissantes et d'anévrismes rompus (r).

A droite : Relation entre quantité de collagène et diamètre d'aortes normales (N), d'anévrismes de l'aorte abdominale de tailles croissantes et d'anévrismes rompus (r).

D'après Sakalihasan *et al.*¹²⁶

Gandhi *et al.*¹²⁸ décrivent une diminution significative de la quantité de glycosaminoglycanes dans paroi de l'aorte anévrismale. Le rôle de la diminution de ce composant de la matrice extracellulaire dans la stabilité de la paroi n'est pas établi. Cependant, il apparaît que la déplétion de ces substances protectrices, enrobant la matrice fibrillaire, pourrait favoriser la protéolyse¹²⁹.

2.2.2.3. Infiltrat inflammatoire et néovascularisation

Une autre caractéristique histologique de la paroi de l'aorte anévrismale est la présence d'un infiltrat inflammatoire chronique et de néovascularisation. Boutouyrie *et al.*¹¹³ rapportent la présence d'un tel infiltrat dans 70% des biopsies observées. L'infiltrat touche l'adventice et dans une moindre mesure la media¹³⁰ ; il est le plus souvent localisé au niveau de la jonction entre media et adventice¹³¹. Sa densité est très

variable, positivement corrélée au diamètre de l'anévrysme¹¹¹. L'infiltrat est en général non-spécifique, composé principalement de macrophages et de lymphocytes B et T, les polymorphonucléaires étant beaucoup plus rarement représentés¹³¹. L'inflammation locale est supposée être responsable de l'augmentation de la synthèse de collagène dans la paroi de l'aorte anévrysmale. En effet, on y mesure des taux augmentés de mRNA des procollagènes I et III. Minion *et al.*¹³² ont montré que cette augmentation de l'expression des gènes du procollagène est contrôlée par des facteurs tissulaires solubles et pensent que ces facteurs sont élaborés par les cellules inflammatoires de l'adventice.

Dans la paroi de l'aorte abdominale normale, les vasa vasorum sont moins nombreux que dans l'aorte thoracique⁵⁹, et la nutrition de la paroi de l'aorte abdominale dépend de ce fait principalement de la diffusion de nutriments de la lumière à travers la paroi. Dans l'anévrysme de l'aorte abdominale, plusieurs études ont rapporté une augmentation du nombre de vasa vasorum proportionnelle à la dilatation anévrysmale de l'aorte¹³³⁻¹³⁵. Histologiquement, ces néovaisseaux présentent une structure normale¹¹³. Thompson *et al.*¹³⁶ ainsi que Holmes *et al.*¹³⁷ observent une augmentation significative du nombre de vaisseaux dans le tissu anévrysmal par rapport au tissu aortique non-anévrysmal ; cette augmentation s'observe dans l'adventice et au niveau de la zone de transition media-adventitia (avec une densité de vaisseaux 6 fois, respectivement 3 fois plus élevée que dans les échantillons contrôle)¹³⁶. Les auteurs rapportent en outre une corrélation significative entre la densité des néovaisseaux et l'étendue de l'infiltrat inflammatoire dans le tissu anévrysmal, suggérant une origine inflammatoire aux agents angiogéniques responsables de la prolifération vasculaire.

2.2.2.4. Thrombus mural

La présence d'un thrombus mural est une observation fréquente dans l'anévrysme de l'aorte abdominale¹³⁸. Di Martino *et al.*¹³⁹ expliquent que l'altération du milieu hémodynamique provoquée par la dilatation de l'aorte entraîne une recirculation et une stagnation locale de sang pouvant contribuer à la formation et la progression d'un thrombus. L'observation du thrombus en microscopie électronique révèle une structure stratifiée, suggérant un développement progressif du thrombus. Les appositions successives de fibrine au fur et à mesure de la dilatation aortique permettent de

normaliser les paramètres hémodynamiques tels que la pression et la vitesse du flux en maintenant une lumière de taille constante. Le thrombus mural semble en outre jouer un rôle protecteur en procurant un soutien à une paroi aortique dégénérée et amincie, diminuant ainsi son risque de rupture. Adolph *et al.*¹³⁸ décrivent la présence de « cavités » dans toute l'épaisseur du thrombus, qui correspondent à un réseau de canalicules parcourant le thrombus dans toute son épaisseur. Beaucoup de ces canalicules contiennent un infiltrat cellulaire composé de neutrophiles, de lymphocytes, de macrophages et de plaquettes. L'étude quantitative de cette population de cellules montre que les macrophages et des lymphocytes T pénètrent jusqu'à un centimètre dans l'épaisseur du thrombus. L'étude de la perméabilité du thrombus montre quant à elle que le réseau de canalicules permet l'acheminement de macromolécules de la lumière à la paroi aortique. Une autre analyse, celle des plaquettes, montre qu'une grande partie d'entre elles se dégranulent activement, indiquant une thrombogénèse active à l'intérieur même du thrombus. Ces données prouvent que le thrombus est une structure biologiquement active, en remodelage continu, et non un corps inerte. Les cellules inflammatoires qu'il abrite, et plus particulièrement les macrophages, peuvent contribuer à distance à la progression de l'anévrisme en produisant des cytokines qui gagnent la paroi aortique par diffusion.

2.2.2.5. L'anévrisme inflammatoire

C'est en 1972 qu'apparaît pour la première fois le terme d'anévrisme inflammatoire de l'aorte abdominale (IAAA) dans la littérature. Il est difficile de classer cette entité clinique parmi les anévrysmes car, tout en s'apparentant aux anévrysmes non-spécifiques, les IAAA présentent un certain nombre de caractéristiques propres. Sa première description macroscopique par Walker *et al.*¹⁴⁰ fait état d'une paroi aortique épaissie et d'adhésions fibreuses extensives touchant les tissus et structures adjacents à l'anévrisme, et pouvant compliquer significativement une éventuelle intervention chirurgicale. Les organes les plus fréquemment touchés par la fibrose sont le duodénum, les uretères et la veine rénale gauche (Figure 10) ; moins souvent, la fibrose atteint l'intestin grêle, le côlon, la veine cave inférieure, le pancréas ou le canal cholédoque. Par la suite, la triade réunissant une paroi anévrysmale épaissie, une fibrose périlanévrysmale et rétropéritonéale, et la présence d'adhésions denses aux

organes abdominaux adjacents s'est imposée comme la définition morphologique de l'IAAA¹⁴¹. Au CT-Scan, la fibrose périaortique apparaît comme une masse de tissu mou aux limites bien définies. Le plus souvent, ce processus fibreux se développe sur la face antéro-latérale de l'aorte, épargnant sa face postérieure¹⁴². En microscopie optique, on observe une inflammation chronique sévère de la media et de l'adventice avec dégénération de la media et épaissement de la paroi par un excès de collagène. On remarque également que la face postérieure de la paroi est épargnée par cet infiltrat inflammatoire¹⁴³.

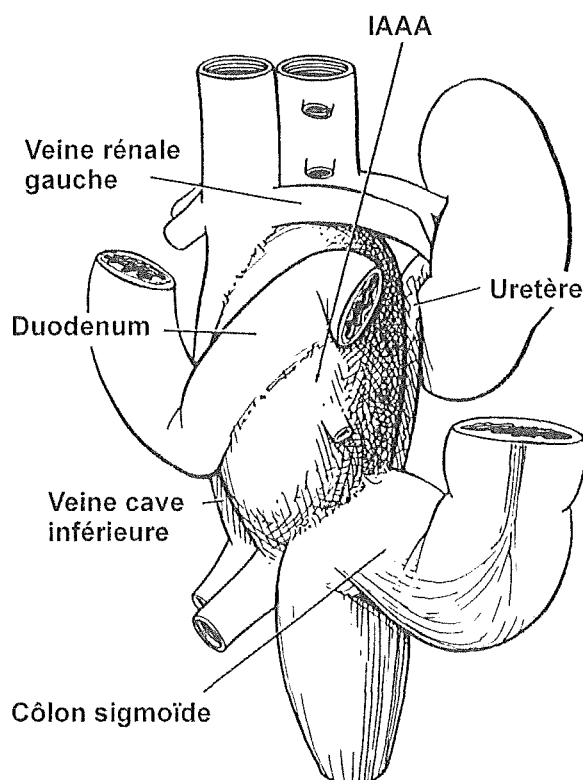


Figure 10.

Illustration d'un anévrysme inflammatoire de l'aorte abdominale (IAAA) avec ses adhésions aux organes adjacents.

D'après Rasmussen *et al.*¹⁴⁴

Il est intéressant de remarquer que les anévrysmes inflammatoires sont plus fréquemment symptomatiques que les anévrysmes non-spécifiques, les patients se plaignant de fatigue, de malaise et de douleurs dorsales ou abdominales. La vitesse de sédimentation est classiquement élevée¹⁴⁵. Les caractéristiques épidémiologiques de l'IAAA diffèrent également de celles de l'anévrysme non-spécifique : l'anévrysme inflammatoire est plus rare, ne concernant que 2 à 14% des anévrysmes de l'aorte

abdominale opérés, mais il touche des patients plus jeunes, la moyenne d'âge des patients souffrant d'IAAA étant de 5 à 10 ans inférieure à celle des patients porteurs d'anévrismes non-spécifiques^{140, 145-149}. Cette dernière constatation, en conjonction avec l'observation que l'anévrisme inflammatoire présente un caractère familial significativement plus marqué (17% d'IAAA chez des parents de premier degré de patients porteurs d'anévrisme inflammatoire contre 1,5% seulement pour les anévrismes non-spécifiques¹⁴⁶) fait fortement suspecter l'existence d'une prédisposition génétique dans cette pathologie.

Effectivement, les recherches de Rasmussen *et al.*¹⁴⁴ ont permis d'isoler un déterminant génétique situé sur le locus HLA-DR B1 du chromosome 6, prédisposant au développement de l'anévrisme inflammatoire. Les auteurs constatent une fréquence plus élevée des allèles B1*15 et B1*0404 parmi les patients souffrant d'anévrisme inflammatoire que parmi la population générale. L'analyse de la séquence des acides aminés du produit du gène HLA-DR B1 montre une substitution d'acide aminé en position 70, l'acide aspartique chargé négativement remplaçant la glutamine. Cette mutation est importante car elle se trouve au niveau de la poche liant l'antigène, la partie fonctionnelle du HLA dans la reconnaissance de l'antigène. Elle peut engendrer une variation de la réponse immune vis-à-vis de certains antigènes et contribuer à la susceptibilité à certaines maladies inflammatoires.

L'observation que la population des patients porteurs d'IAAA compte plus de fumeurs actifs que la population générale et qu'il existe une corrélation entre le degré de l'inflammation et la sévérité du tabagisme, a reconnu le tabagisme comme un possible facteur de risque de l'anévrisme inflammatoire.

L'étiologie demeure peu claire et la question de la parenté de l'IAAA à l'anévrisme non-spécifique est actuellement débattue. Lors de leur première description, Walker *et al.*¹⁴⁰ ont considéré l'anévrisme inflammatoire comme une entité à part entière, significativement différente des anévrismes « athérosclérotiques ». Quelques années plus tard, après que l'on a reconnu la présence, à des degrés variables, d'un infiltrat inflammatoire dans la paroi de toutes les aortes atteintes d'anévrisme non-spécifique, Rose et Dent¹⁵⁰ suggèrent que l'IAAA représente plutôt une forme sévère de l'inflammation chronique et de la fibrose observées au niveau de tout anévrisme non-spécifique. Pour Sterpetti¹⁴⁵, il existe un continuum entre l'anévrisme « athérosclérotique » ordinaire et l'anévrisme inflammatoire.

La cause de l'IAAA apparaît en tous les cas multifactorielle, une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et endothéliaux conduisant à un processus inflammatoire destructif, probablement médié par un antigène, dans la paroi aortique. La nature de l'antigène responsable de ce processus inflammatoire reste hypothétique. Les produits de dégradation de l'élastine, les globules rouges ou les lipoprotéines de faible densité ont été proposées comme possibles antigènes endogènes¹⁵¹⁻¹⁵³. Tilson¹⁵⁴ met en évidence l'existence d'un auto-antigène endogène, semblable à une glycoprotéine associée aux microfibrilles, soulevant ainsi la question de l'existence d'un mécanisme auto-immun dans la pathogenèse des anévrismes de l'aorte abdominale. Différentes études japonaises¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ défendent plutôt la thèse d'un facteur exogène responsable de l'inflammation et de son passage à la chronicité. En effet, après avoir mis en évidence des particules virales actives (c.-à-d. exprimant leurs gènes précoces) dans la paroi des IAAA plus fréquemment que dans celle des anévrismes non-spécifiques, leurs auteurs suggèrent que soit le virus de l'herpès simplex, soit le cytomégalovirus jouent un rôle clé dans la genèse de la réaction inflammatoire. Numano¹⁵⁸, quant à lui, établit des parallèles intéressants entre l'IAAA, l'artérite de Takayasu et la maladie de Buerger. En effet, plusieurs éléments de la pathogenèse de ces trois pathologies pourraient résulter d'un mécanisme commun. D'autre part, l'auteur rappelle que si, au Japon, l'artérite de Takayasu touche le plus souvent l'aorte ascendante et les gros troncs issus de l'arc aortique, dans d'autres régions du monde, notamment en Inde et en Thaïlande, la fréquence d'une maladie de Takayasu touchant l'aorte infradiaphragmatique (c.-à-d. de type IV selon la classification de 1994, voir Figure 11) est importante, atteignant 28%. De plus, Sharma *et al.*¹⁵⁹ observent que si les femmes présentent le plus souvent une atteinte de l'aorte ascendante et de l'arc aortique, les hommes présentent quant à eux une atteinte prédominante de l'aorte abdominale. Ces éléments incitent Numano à se demander si l'IAAA et l'artérite de Takayasu ne représenteraient pas une seule et même maladie.

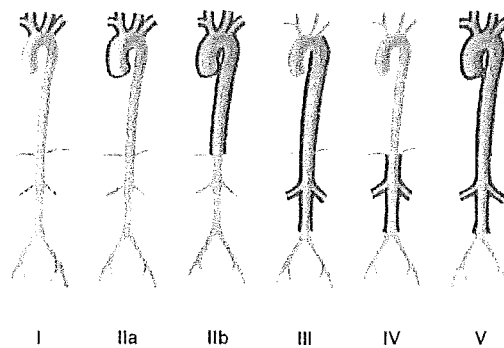


Figure 11.

Classification angiographique de l'artérite de Takayasu d'après la Conférence internationale sur l'artérite de Takayasu de 1994.

- Type I : touche les branches de l'arc aortique,
- Type IIa : touche l'aorte ascendante, l'arc aortique et ses branches
- Type IIb : correspond au type IIa avec atteinte de l'aorte descendante.
- Type III : touche l'aorte descendante, thoracique et abdominale.
- Type IV : touche l'aorte abdominale et/ou les artères rénales.
- Type V : touche toute l'aorte et ses branches.

D'après Numano¹⁵⁸

2.2.3. Mécanique de la paroi

La pression artérielle impose à l'aorte un stress énorme tout au long de la vie. Si la paroi aortique faiblit, une dilatation anévrysmale peut progressivement se développer et résulter en une rupture dont l'issue sera souvent fatale. D'un point de vue purement mécanique, la rupture de l'anévrysme résulte de la perte de l'équilibre entre la pression intravasculaire et la résistance de la paroi. Il convient donc d'étudier les caractéristiques mécaniques de la paroi anévrysmale et les facteurs contribuant à son affaiblissement, ainsi que les facteurs hémodynamiques susceptibles de favoriser le développement d'un anévrysme. Au préalable, il est important de rappeler les caractéristiques spécifiques qui font de l'aorte infrarénale un site particulièrement vulnérable.

2.2.3.1. Facteurs constitutionnels prédisposant à l'anévrysme de l'aorte abdominale

Dobrin¹⁶⁰ décrit plusieurs caractéristiques anatomiques et physiologiques qui contribuent au risque de développer un anévrysme de l'aorte. Le segment aortique

abdominal diminue progressivement de calibre et présente, par rapport à l'aorte thoracique, une plus grande rigidité en raison de son contenu moindre en élastine et augmenté en collagène. Ce segment subit en outre une contrainte pulsatile plus importante par la réflexion des ondes de pression au niveau des artères iliaques. L'amplitude des ondes de réflexion dépend du rapport des surfaces de section des vaisseaux-père et -fils. Le rapport optimal permettant de minimiser ces ondes est de 1 sur 1,15¹⁶¹. Chez l'homme, ce rapport idéal, présent dans l'enfance, diminue progressivement pour atteindre des valeurs de l'ordre de 0,75 vers 50 ans, la diminution pouvant être accélérée par l'athérosclérose¹⁶². L'importante contrainte pulsatile au niveau de l'aorte abdominale peut favoriser le développement de plaques d'athérosclérose et précipiter le développement d'un anévrisme si la paroi s'avère affaiblie. Vollmar *et al.*¹⁶³ livrent un exemple surprenant des effets de l'hémodynamique locale sur la genèse de l'anévrisme : ils montrent que les patients ayant subi l'amputation d'une jambe sont à plus haut risque de développer un anévrisme aortique en raison de l'asymétrie des flux au niveau de la bifurcation aortique.

Du point de vue biochimique, Ailawadi *et al.* montrent que l'expression constitutionnelle de MMP-9, une puissante enzyme élastolytique, est plus marquée dans l'aorte abdominale que dans l'arc aortique ou dans l'aorte thoracique descendante¹⁶⁴.

La pauvreté en vasa vasorum est également une caractéristique propre à la paroi de l'aorte abdominale⁵⁹. L'oxygène et les nutriments de l'aorte abdominale sont donc quasi-exclusivement acheminés par diffusion à travers la paroi. Ainsi, tout épaissement de l'intima par des lésions d'athérosclérose contribue à une souffrance pariétale par ischémie.

2.2.3.2. Statique et dynamique de la paroi

L'analyse histologique de l'aorte anévrismale montre une dégradation de l'élastine ainsi qu'un turnover augmenté du collagène. Dobrin¹⁸ a étudié en détail l'importance de ces deux composants dans la stabilité de la paroi aortique. Son expérience consiste à traiter des segments d'artères de type élastique à l'élastase ou à la collagénase dans le but d'étudier spécifiquement les propriétés du collagène et de l'élastine. Il établit ainsi des courbes pression-diamètre pour des artères normales, des artères dépourvues

d'élastine et des artères dépourvues de collagène. Les courbes contrôle présentent un tracé typique, le vaisseau se montrant compliant aux faibles diamètres pour devenir progressivement plus rigide au fur et à mesure de la distension de sa paroi. La phase compliant est attribuée à l'allongement de l'élastine tandis que la phase rigide correspond au recrutement des fibres de collagène de la media.

Le traitement des artères à l'élastase cause une dilatation marquée du vaisseau avec une différence de diamètre par rapport aux artères normales maximale aux faibles pressions. La compliance des artères dépourvues d'élastine s'avère fortement diminuée, excepté aux pressions les plus basses. On attribue cette rigidité au recrutement plus précoce des fibres de collagène. Malgré leur dilatation marquée, aucun des vaisseaux traités à l'élastase ne s'est rompu.

Les vaisseaux traités à la collagénase ne présentent qu'une très discrète dilatation, la différence de diamètre par rapport aux contrôles ne devenant significative qu'au-delà d'une pression de 75 mmHg. Les courbes pression-diamètre montrent quant à elles une compliance augmentée. Malgré leur faible dilatation, tous les vaisseaux traités à la collagénase présentent des fuites incontrôlables ou des ruptures franches.

Cette étude montre qu'une atteinte de l'élastine est nécessaire à la dilatation de l'aorte, mais que la rupture ne peut avoir lieu sans une dégradation importante du collagène de la paroi.

McSweeney *et al.*¹¹⁹ proposent alors de mesurer la rigidité de la paroi aortique in vivo dans le but de déterminer les anévrysmes les plus à risque de rupture. Le diamètre aortique est bien corrélé au risque de rupture, mais l'expérience montre que de petits anévrysmes se rompent^{165, 166} alors que certains anévrysmes de grand diamètre ne le font pas. La détermination in vivo de la rigidité de la paroi aortique par ultrasonographie en calculant le module élastique de pression E_p développé par Peterson *et al.*³⁹ pourrait refléter plus fidèlement le degré d'altération de la paroi. Pour éviter toute erreur, il est important de se rappeler que les propriétés élastiques de la paroi artérielle ne sont pas linéaires et que la tension de la paroi est un paramètre à prendre en compte au moment de la mesure de la rigidité de l'aorte car la compliance de la paroi diminue au fur et à mesure que la tension augmente. La tension pariétale d'un cylindre est décrite par la loi de Laplace et dépend de facteurs géométriques : elle est proportionnelle à la pression transmurale et au rayon du cylindre, et inversement proportionnelle à l'épaisseur de la

paroi. L'augmentation du rayon et la diminution de l'épaisseur de la paroi observées dans l'anévrisme induisent une augmentation de la tension et, par voie de conséquence, de la rigidité de la paroi, indépendamment d'une quelconque modification de la composition ou de l'architecture pariétale.

Les mesures de McSweeney¹¹⁹ montrent, dans la population, une augmentation de la rigidité de la paroi en fonction de l'âge et de la valeur de tension artérielle moyenne (TAM). Chez les patients porteurs d'anévrismes, le module élastique est significativement plus élevé que chez le groupe contrôle le plus âgé ; il n'existe pas de corrélation entre le degré de rigidité de la paroi et le diamètre de l'anévrisme, et la relation linéaire entre E_p et TAM disparaît chez les patients porteurs d'un anévrisme. Sur la base du postulat que ce sont les modifications de composition et d'architecture de la paroi qui sont responsables de la perte de corrélation entre tension artérielle et rigidité pariétale, l'auteur suggère que les anévrismes présentant les tensions pariétales les plus élevées sont probablement ceux dont la valeur d' E_p est la plus haute et qui sont le plus à risque de rupture. Il confirme cette hypothèse par une analyse histopathologique de biopsies aortiques et montre que l'augmentation du module élastique de pression est positivement corrélée à l'augmentation de la concentration en collagène et à la diminution du contenu en élastine (Figure 12).

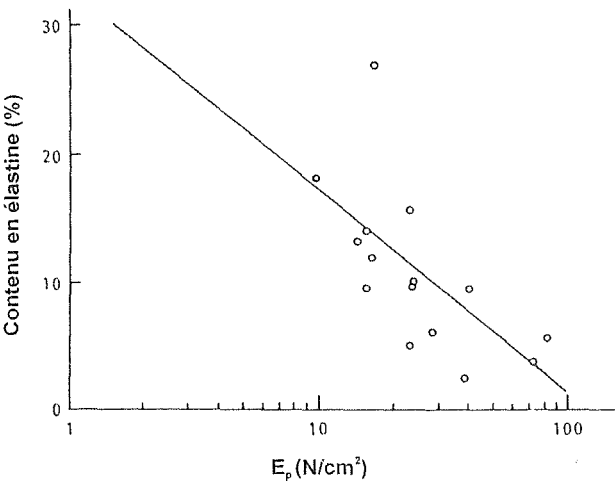


Figure 12.

Relation entre le module élastique de pression (E_p) de l'aorte abdominale et le contenu en élastine de sa paroi (pourcentage de poids sec de la média aortique)

D'après MacSweeney *et al.*¹¹⁹

Sonesson *et al.*¹⁶⁷ ajoutent que si dans la population générale, les hommes ont des artères en moyenne plus rigides que les femmes^{168, 169}, dans la population de patients atteints d'un anévrisme, ces différences de compliance liées au sexe s'estompent, mettant en évidence le fait que les modifications de la mécanique pariétale sont significativement plus importantes chez la femme que chez l'homme.

Dobrin¹⁸ critique l'utilisation de la loi de Laplace dans la description de la mécanique pariétale en cas d'anévrisme. En effet, cette loi n'est pas compatible avec l'observation que les anévrysmes se dilatent de manière progressive. Si l'anévrisme procède de la rupture d'équilibre entre les contraintes hémodynamiques et la résistance de la paroi, il est inconcevable, selon cette loi, que cet équilibre se rétablisse après augmentation du diamètre du vaisseau. Dobrin propose alors deux explications. La première est géométrique : l'aorte, en se dilatant, perd petit à petit sa forme de cylindre pour approcher de plus en plus une forme de sphère. Ce changement de géométrie tend à minimiser les tensions pariétales ; en effet, à diamètres et pressions égaux, la tension circonférentielle de la paroi d'une sphère vaut environ la moitié de celle d'un cylindre. La seconde explication repose sur des observations histologiques et physiologiques de la paroi artérielle. Dans l'artère normale, une grande quantité de collagène pariétal est détendu⁵, et l'on estime que seuls 6.8% du collagène pariétal sont mis à contribution pour le maintien de la stabilité de la paroi aortique normale¹⁸. Le collagène détendu constitue alors un puissant « filet de sécurité » que la paroi recrute au fur et à mesure de sa dilatation dans le but d'assurer sa stabilité. On observe de surcroît une accélération du turnover avec une synthèse nette de collagène dans la paroi aortique anévrysmale en réponse à l'élongation et à la contrainte, par les cellules musculaires lisses vasculaires¹⁷⁰.

Inzoli *et al.*¹⁷¹ ont développé un modèle mathématique simulant la répartition des tensions dans la paroi de l'anévrisme afin de déterminer les facteurs mécaniques directement responsables de la rupture de l'anévrisme.

Ils confirment tout d'abord que la tension pariétale maximale augmente avec le diamètre aortique. Pour les petits anévrysmes, la tension maximale se situe là où le diamètre est le plus grand, tandis que pour les grands anévrysmes, elle se situe au niveau de la jonction entre anévrisme et artère saine (Figure 13).

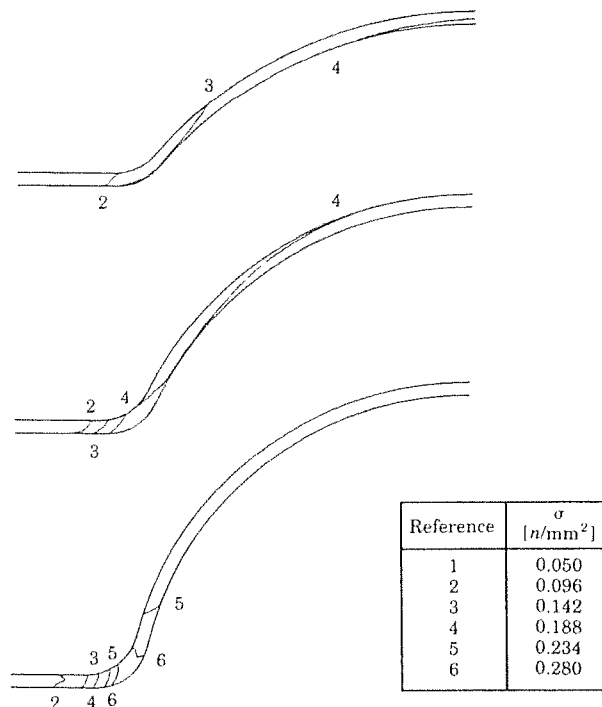


Figure 13.

Distribution des tensions pariétales dans des modèles d'anévrismes de l'aorte abdominale de différentes tailles.

D'après Inzoli *et al.*¹⁷¹

La seconde constatation est que des plaques d'athérosclérose calcifiées provoquent une concentration de la tension pariétale : un foyer de calcification au niveau de la jonction entre l'anévrisme et l'aorte saine engendre un risque de rupture trois fois plus grand que celui d'un anévrisme de taille semblable mais dépourvu de calcifications. Les endroits de contact entre la paroi de l'anévrisme et la colonne vertébrale constituent également des zones de concentration de tension pariétale. Les études chirurgicales et pathologiques montrent en effet que les anévrismes de l'aorte abdominale se rompent plus volontiers dans le rétropéritoine, au voisinage de la colonne vertébrale¹⁷².

La longueur de l'anévrisme est également un paramètre à prendre en considération. Pour un anévrisme de petit diamètre (<50 mm), la tension maximale est d'autant plus grande que l'anévrisme est long. Au contraire, si l'anévrisme présente un diamètre important, sa tension maximale sera d'autant plus grande que la dilatation est courte.

Le concept de mesure de la tension pariétale dans l'évaluation du risque de rupture de l'anévrisme de l'aorte abdominale, quoique séduisant, ne s'est pas imposé en pratique quotidienne, probablement en raison de la difficulté de la mesure et de l'interprétation du module élastique de pression. Récemment, Fillinger *et al.*¹⁷³ ont proposé une modélisation des tensions pariétales de l'aorte anévrysmale par CT-scan tridimensionnel. Cette modélisation comporte 3 composants principaux : une acquisition radiologique de la géométrie tridimensionnelle de l'aorte, une estimation mathématique du comportement mécanique du tissu anévrysmal, et différentes variables cliniques, telles la tension artérielle. Ce procédé permet une cartographie précise de la répartition des tensions sur la paroi de l'aorte. A l'aide de cet instrument, les auteurs montrent que la détermination de la tension pariétale maximale est mieux corrélée au risque de rupture d'anévrisme que la simple mesure du diamètre aortique (Figure 14). En effet, 23% de leur collectif a présenté une rupture d'anévrisme avec un diamètre inférieur à 5,0 cm, mettant ainsi en évidence la nécessité de mieux caractériser le risque individuel de rupture. Une utilisation de cette méthode en pratique clinique paraît réalisable et souhaitable, afin de mieux guider le traitement en cas de petits anévrismes ou en cas d'anévrismes de grande taille chez des patients à haut risque opératoire.

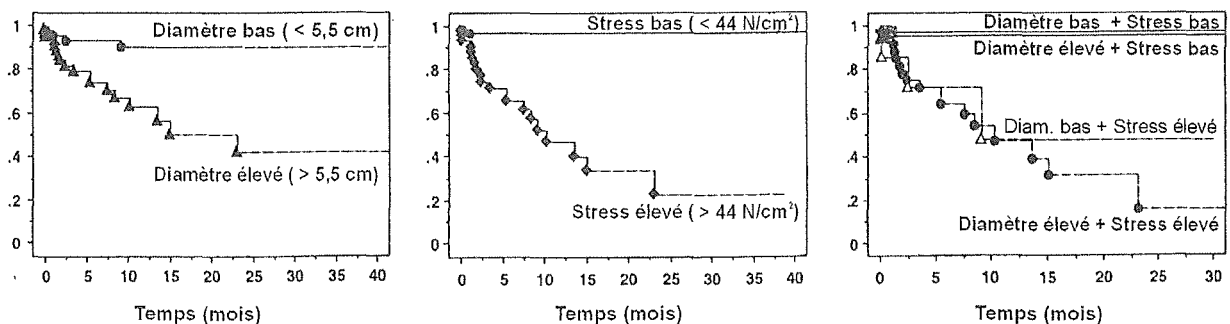


Figure 14.

Courbes de survie sans rupture ni chirurgie urgente de patients porteurs d'anévrisme de l'aorte abdominale non-opérés.

A gauche : le diamètre aortique est un facteur prédictif hautement significatif de rupture.

Au centre : le stress pariétal est également un facteur prédictif hautement significatif de rupture

A droite : analyse des sous-groupes avec combinaison de diamètres aortiques faibles et importants, et de stresses pariétaux bas et élevés. Les valeurs seuils pour chacune des catégories sont les mêmes que dans les deux premiers graphiques. Les anévrismes à stress pariétal bas ont un risque de rupture faible quels que soit la valeur de leur diamètre, et les anévrismes à stress pariétal élevée ont de forts taux de rupture indépendamment de leur diamètre.

D'après Fillinger *et al.*¹⁷³

2.2.3.3. Influences du flux sanguin

En raison de leur répercussion sur la tension pariétale aortique, la pression artérielle et le profil de vitesse du flux sanguin peuvent contribuer au développement d'un anévrisme ainsi qu'à sa rupture.

Les développements de l'imagerie par résonance magnétique ont permis de calculer in vivo les profils de vitesse du flux sanguin à l'intérieur de l'aorte : alors que l'aorte infrarénale est soumise à une forte pression pulsée et à des forces de cisaillement de faible intensité, ces conditions hémodynamiques se trouvent profondément modifiées en présence d'une dilatation anévrysmale. Bluth *et al.*¹⁷⁴ confirment les expériences initiales de Peattie et Schrader^{175, 176} en démontrant que les régimes de flux dans l'anévrisme de l'aorte peuvent être aussi bien laminares que turbulents in vivo. Lorsque le flux est lent, l'écoulement est laminaire avec un cylindre central de fluide s'écoulant rapidement, entouré d'un anneau de fluide circulant plus lentement et décrivant un mouvement rotatoire spiralé^{177, 178}. En revanche, lorsque le flux est plus rapide, l'écoulement devient turbulent¹⁷⁹, et le nombre de Reynolds critique, seuil déterminant le passage du régime laminaire au régime turbulent, diminue au fur et à mesure que l'anévrisme s'accroît¹⁸⁰. Ainsi, dans de petits anévrysmes, le flux laminaire prédomine et les forces de cisaillement résultantes sont plus faibles que celles enregistrées au niveau d'une aorte de calibre normal. Dans les anévrysmes de plus grand diamètre, la probabilité de développer un flux turbulent est plus importante, et, en présence de turbulences, les forces de cisaillement maximales sont bien supérieures aux forces mesurées dans une aorte non dilatée¹⁸⁰. Laustsen *et al.*¹⁷⁹ décrivent également l'apparition de flux sanguins rétrogrades, de tourbillons ainsi que de zones de stagnation d'autant plus importants que l'aorte est dilatée. Les forces de frottement générées par l'écoulement anormal du sang peuvent se transmettre à la paroi et contribuer à la croissance de l'anévrisme et à sa rupture. Les zones de stagnation sanguine prédisposent quant à elles à la formation du thrombus mural.

2.2.3.4. Influences du thrombus mural

La géométrie de l'anévrisme engendre une modification de l'hémodynamique locale favorisant la formation du thrombus local. Il est important de connaître les propriétés

mécaniques du thrombus et ses influences sur la stabilité de la paroi aortique. L'observation clinique suggère que le thrombus mural joue un rôle hémodynamique en maintenant la vitesse du flux sanguin à sa valeur physiologique dans l'aorte, ainsi qu'un rôle mécanique en préservant la paroi aortique de la rupture¹⁸¹.

Di Martino *et al.*¹³⁹ montrent qu'un anévrisme dépourvu de thrombus organisé présente des valeurs de tension circonférentielle maximale considérablement plus élevées qu'un anévrisme présentant un thrombus mural (Figure 15). Ils rapportent que le thrombus mural a une élasticité (module élastique de Young) variant entre 0,05 et 0,27 MPa selon son degré d'organisation et que la diminution de la tension pariétale aortique est proportionnelle au degré d'organisation du thrombus (Figure 16). L'effet protecteur du thrombus apparaît d'autant plus importante que la paroi est plus altérée et l'aorte plus dilatée.

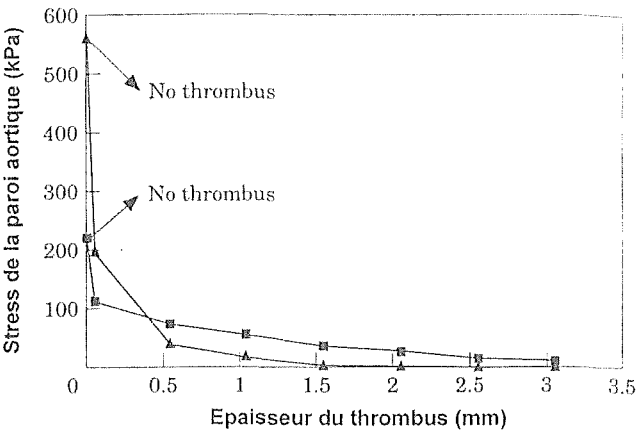


Figure 15.

Diagramme représentant l'influence de l'épaisseur du thrombus mural sur la tension pariétale circonférentielle de l'aorte normale (carrés) et de l'aorte anévrysmale (triangles).

D'après Di Martino *et al.*¹³⁹

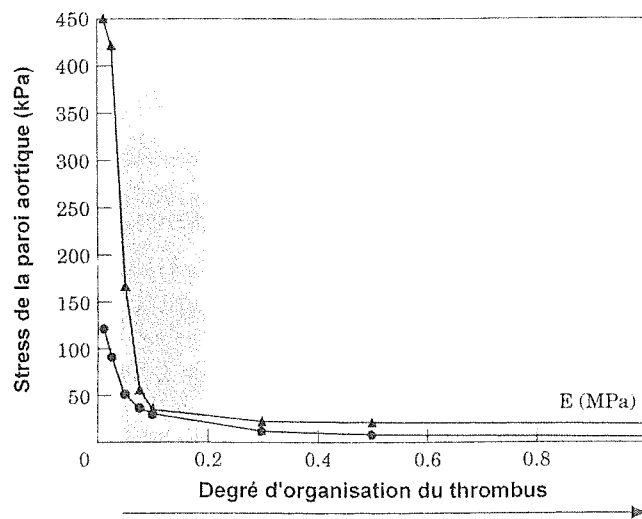


Figure 16.

Diagramme représentant l'influence de la rigidité du thrombus mural (Module élastique de Young : E) sur la tension pariétale circonférentielle de l'aorte normale (ronds) et de l'aorte anévrysmale (triangles). La zone grise correspond aux valeurs du module de Young obtenues expérimentalement.

D'après Di Martino *et al.*¹³⁹

Mower *et al.*¹⁸² proposent un modèle mathématique estimant les propriétés mécaniques d'une aorte anévrysmale pourvue de thrombus de différentes qualités et de différentes épaisseurs. Dans tous les cas de figure, la présence d'un thrombus mural réduit la tension pariétale maximale de l'anévrysme. La réduction de tension apparaît proportionnelle à l'épaisseur du thrombus ainsi qu'à sa rigidité. Ainsi, un thrombus occupant toute la lumière de l'aorte réduirait la tension de 48% alors qu'un thrombus n'occupant que 10% de la surface de section de l'anévrysme ne la réduirait que de 11% ; d'autre part, un thrombus d'une élasticité de 0,01 MPa engendrerait une réduction de tension de 18% contre 51% pour un thrombus plus rigide ($E = 1,0$ MPa).

La rigidité de la paroi aortique elle-même influence l'effet protecteur que peut lui conférer le thrombus mural. En effet, un anévrysme très rigide est relativement résistant à toute réduction de tension par le thrombus. Lorsque les propriétés élastiques du thrombus sont les plus proches de celles de la paroi aortique, on remarque que les diminutions de tension sont les plus importantes. Un thrombus souple doit passablement se déformer avant de pouvoir absorber une portion significative de la contrainte hémodynamique ; si ce thrombus souple est contenu dans un anévrysme rigide, il n'a pas assez de place pour se déformer et est incapable d'assurer sa fonction protectrice ; les contraintes sont donc directement transmises à la paroi aortique et

résultent en une augmentation de tension. Si le thrombus est plus rigide, c'est-à-dire qu'il requiert moins d'espace pour se déformer et absorber de l'énergie, ou si la paroi aortique est plus COMPLIANTE, le thrombus procure une protection plus efficace.

La taille de l'anévrisme influence également le degré de la réduction de tension : un même thrombus produit une réduction de tension plus importante dans un anévrisme de plus grande taille. Le pourcentage de réduction de tension est également plus élevé dans les grands anévrysmes. Cependant, malgré cette protection plus efficace, les grands anévrysmes présentent toujours, en valeur absolue, des valeurs de tension pariétale supérieures à celles des petits anévrysmes.

Ces données théoriques sont en accord avec les constatations cliniques : Pillari *et al.*¹⁸³ observent que la rupture est inhabituelle dans les anévrysmes présentant un thrombus mural et que la dilatation anévrysmale et le taux de rupture augmentent avec la diminution de l'étendue du thrombus. Les auteurs soulignent également que 90% des thrombus muraux tapissent la paroi ventrale de l'aorte et que, fait remarquable, la rupture d'anévrisme au niveau de sa face ventrale est exceptionnelle.

Mower¹⁸² rappelle enfin que malgré ses influences mécaniques favorables, le thrombus mural constitue avant tout un danger potentiel d'occlusion aortique et d'embolisation périphérique.

2.2.4. Pathogenèse et hypothèses étiologiques

2.2.4.1. Modèles de recherche

Supposée à l'origine simplement dégénérative, la pathogenèse de l'anévrisme de l'aorte abdominale apparaît actuellement bien plus complexe à la lumière de différentes études immuno-histochimiques, biochimiques et de biologie moléculaire qui ont montré le rôle primordial joué par l'inflammation, les cytokines et les enzymes protéolytiques dans le développement de l'anévrisme^{184, 185}. Une meilleure compréhension des mécanismes qui initient et font progresser la dilatation de l'aorte pourrait conduire au développement de traitements médicamenteux visant à stabiliser la maladie et à réduire le recours à la chirurgie. L'étude de la pathogenèse de l'anévrisme de l'aorte abdominale au niveau microscopique et moléculaire implique l'utilisation de divers

artifices, tels les modèles animaux, les cultures cellulaires, les analyses de biopsies et les modèles mathématiques de simulation¹⁸⁶, dont il convient de préciser les limites d'utilisation.

Un modèle animal idéal d'anévrisme de l'aorte abdominal devrait réunir toutes les caractéristiques pathologiques d'un véritable anévrisme humain : athérosclérose, dégénération des lames élastiques, inflammation de l'adventice, activation de la protéolyse dans la paroi et thrombus mural. Malheureusement, à ce jour, aucun modèle n'a atteint ce degré de perfection et chaque modèle n'étudie que certains aspects de la pathogenèse de l'anévrisme.

Parmi les modèles animaux, la « blotchy mouse », une souris dont le métabolisme du cuivre est déficient, développe des anévrysmes en raison d'anomalies de la maturation du collagène et d'une faiblesse du tissu conjonctif¹⁸⁷. Malheureusement, une telle mutation n'a jamais été retrouvée chez l'homme, rendant ce modèle peu représentatif de l'anévrisme humain.

Les souris dépourvues du gène de l'apolipoprotéine E développent des plaques d'athérosclérose après avoir reçu une nourriture riche en cholestérol¹⁸⁸. On observe, au niveau de 10 à 20% des plaques, la formation de micropseudoanévrismes retenus dans la paroi aortique par un épaissement de l'adventice. Même si ce modèle ne parvient pas à induire de vrais anévrysmes intéressant toute la circonférence de l'aorte, il reste toutefois intéressant car il est le seul à reproduire l'association entre athérosclérose et anévrisme.

Allaire *et al.*¹⁸⁹ développent un modèle d'anévrisme par xénogreffe, en transplantant une aorte de cobaye sur un rat. La réaction de rejet induit une réaction inflammatoire supposée comparable à celle de l'anévrisme humain, aboutissant à la formation rapide d'un anévrisme. Il n'est cependant pas certain que la réaction de rejet provoquée soit représentative des phénomènes inflammatoires observés dans l'anévrisme humain.

Le modèle animal le plus souvent utilisé est celui d'Anidjar et Dobrin¹⁹⁰. La perfusion de l'aorte avec une solution d'élastase pancréatique porcine provoque une destruction immédiate mais partielle de la media. Ce n'est qu'après quelques jours, après le développement d'un infiltrat inflammatoire local, que l'aorte commence à se dilater. La perfusion de produits de dégradation d'élastine sans élastase a également réussi à induire une certaine dilatation de l'aorte avec néovascularisation de l'adventice¹⁹¹. Du

point de vue biochimique, on retrouve la plupart des enzymes protéolytiques actives de l'anévrisme humain dans ce modèle murin, faisant de lui un bon support d'étude de l'inflammation et de la protéolyse dans la paroi de l'aorte anévrysmale.

Enfin, des anévrysmes ont également pu être induits chez le lapin par dégradation chimique de l'adventice. L'application périartérielle de chlorure de calcium provoque une inflammation de l'adventice qui aboutit à l'anévrisme si l'on ajoute à ce traitement un régime riche en cholestérol et l'administration locale de thioglycollate, un activateur des macrophages^{192, 193}. L'anévrisme ainsi obtenu possède beaucoup de similitudes avec l'anévrisme humain, mais ce modèle ne parvient pas, malgré l'hypercholestérolémie, à reproduire la formation de plaques d'athérosclérose.

Des expériences sur des échantillons in vitro de tissu pariétal ont permis l'étude directe des propriétés biochimiques et mécaniques des artères anévrysmales. Ce type d'approche permet en outre de tester des agents thérapeutiques par application locale, sans avoir à se soucier des effets secondaires systémiques potentiels¹⁸⁶.

Les cultures cellulaires ont l'avantage de permettre l'étude de lignées cellulaires isolées dans un environnement contrôlé. Elles permettent l'étude détaillée des effets biochimiques de stress sur le muscle lisse vasculaire et sur d'autres types cellulaires isolés à partir de tissu anévrysmal. L'identification de médiateurs spécifiques de l'inflammation et de protéases, ainsi que l'isolation des cellules qui les produisent dans la paroi anévrysmale pourraient conduire à l'identification de nouvelles cibles d'un traitement pharmacologique¹⁸⁶.

2.2.4.2. Facteurs génétiques dans la genèse de l'anévrisme

2.2.4.2.1. Anévrysmes familiaux et gènes impliqués

L'anévrisme de l'aorte abdominale est fréquemment familial, faisant suspecter une composante génétique à la pathogenèse de cette maladie. Histologiquement, les anévrysmes familiaux ne présentent aucune différence par rapport aux autres anévrysmes¹⁹⁴. La prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale chez les parents de premier degré d'un patient porteur d'anévrisme varie entre 15% et 29%¹⁹⁵⁻¹⁹⁸, alors qu'elle n'est que de 1,3 à 11,4% dans la population générale. Pour un individu de sexe

masculin dont un parent de premier degré est porteur d'anévrisme, le risque d'en développer un est augmenté de 18 fois⁷². Ces chiffres contrastent avec ceux de Nitecki *et al.*¹⁴⁶ qui mesurent une prévalence de 1,5% seulement d'anévrysmes de l'aorte abdominale parmi les parents de premier degré de patients porteurs d'anévrisme, cette fréquence atteignant 17% en cas d'anévrisme inflammatoire.

L'analyse des cas familiaux montre que le mode de transmission peut aussi bien être autosomal dominant qu'autosomal récessif ou lié au sexe¹⁹⁹. En fait, l'anévrisme de l'aorte abdominale a probablement un caractère génétique hétérogène (le même phénotype provenant de différents génotypes) avec une étiologie multifactorielle, génétique et environnementale¹⁹⁹⁻²⁰¹.

Différents travaux ont montré que bien que la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale est plus faible chez la femme que chez l'homme, l'anévrisme présente un risque accru de rupture ainsi qu'une prédisposition génétique plus marquée chez la femme^{196, 201}. Dans leur analyse de cas familiaux, Kuivaniemi *et al.*²⁰¹ n'enregistrent aucune différence dans le mode de transmission de l'anévrisme, le père et la mère transmettant la maladie à leurs descendants avec la même fréquence. Il est toutefois intéressant de noter que dans 79% des cas, les parents transmettent l'anévrisme à un fils, contre seulement 21% à une fille. Frydman *et al.*⁷³ confirment cette différence mais montrent en outre que les femmes tendent à transmettre plus facilement la maladie à leur descendance : 43% des fils de patients porteurs d'anévrisme développent un anévrisme (42% si transmis par le père et 45% si transmis par la mère) contre 16% des filles (14% si transmis par le père et 23% si transmis par la mère).

A partir d'analyses de biopsies de la paroi anévrysmale, il a été possible d'isoler certains gènes probablement impliqués dans la prédisposition à l'anévrisme de l'aorte abdominale (Figure 17).

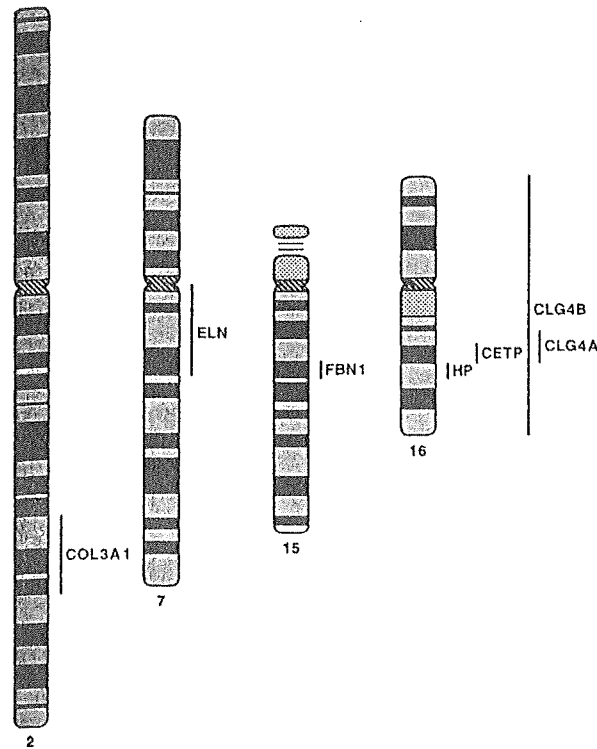


Figure 17.

Loci géniques impliqués dans la pathogenèse de l'anévrisme de l'aorte abdominale.

COL3A1 : collagène type 1

ELN : élastine

FBN1 : fibrilline

CETP : cholesterol-ester-transfer protein

HP : haptoglobine

CLG4A et **CLG4B** :collagénases de type IV (forme 72 kDa et forme 92 kDa)

D'après Henney *et al.*²⁰²

Au vu du profond remodelage du tissu conjonctif aortique, les gènes impliqués dans la synthèse et la dégradation des protéines du tissu conjonctif constituent les premiers candidats sérieux (on ne rappellera pas leur implication dans les deux célèbres maladies monogéniques que sont le syndrome de Marfan et le syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV). Une étude rapporte une mutation du gène COL3A1 associée à des anévrismes de l'aorte abdominale dans une seule famille américaine et souligne le fait que cette mutation ne reproduit aucun des signes classiques du syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV²⁰³. L'âge au moment du diagnostic était significativement inférieur, chez les patients porteurs d'un anévrisme familial, à l'âge moyen de survenue de l'anévrisme de l'aorte abdominale dans la population générale. Une mutation du gène

COL3A1 peut donc causer un anévrisme en l'absence du syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV, suggérant un certain recouvrement entre les phénotypes du syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV et de l'anévrisme familial²⁰³. Powell *et al.*¹⁹ rappellent qu'avec l'âge, le contenu en élastine de l'aorte diminue, provoquant un recrutement du collagène pour contenir la contrainte hémodynamique. Dans ces conditions, de subtiles variations de la composition du collagène de type III ou de son contenu dans la paroi aortique peuvent influencer les propriétés mécaniques de l'aorte et prédisposer au développement d'un anévrisme. Les auteurs montrent en effet que la variation polymorphique dans la région 3' du gène du collagène de type III, est associée à un diamètre aortique plus élevé ainsi qu'à une plus grande rigidité de la paroi. L'étude de van Keulen *et al.*²⁰⁴ associe également l'anévrisme de l'aorte abdominale à une déficience en collagène de type III, sans toutefois pouvoir formellement en prouver le lien avec le gène COL3A1.

Deux mutations concernant la fibrilline ont été décrites en association avec l'anévrisme de l'aorte abdominale²⁰⁵. Etant donné l'intime association entre la fibrilline et l'élastine, et vu les taux significativement plus élevés d'élastine dans l'aorte proximale par rapport à l'aorte distale, il paraît improbable que des mutations de l'élastine ou de la fibrilline se manifestent au premier chef par une atteinte de l'aorte distale²¹. A titre d'illustration, dans le syndrome de Williams, la délétion du gène ELN se traduit par un déficit en élastine, conduisant à une sténose aortique supra-avalvulaire et non à un anévrisme²⁰⁶.

Une association entre l'anévrisme de l'aorte abdominale et deux gènes situés sur le chromosome 16 a été établie²⁰⁷. Aucun de ces deux gènes (HP, codant pour l'haptoglobine, et CETP, codant pour la cholestérol-ester transfer protein) ne code pour une protéine du tissu conjonctif, mais leur localisation est très proche de celle du gène CLG4 codant pour la gélatinase A (collagénase A de type IV), une enzyme capable de dégrader différentes protéines du tissu conjonctif, y compris l'élastine. Le gène de la gélatinase B se situe également sur le chromosome 16, mais sa localisation précise est actuellement mal connue.

L' α_1 -antitrypsine est l'un des principaux inactivateurs d'enzymes protéolytiques de l'organisme, notamment de l'élastase des neutrophiles. Une déficience en α_1 -antitrypsine est associée à l'emphysème pulmonaire. Ainsi, la bronchopneumopathie chronique obstructive a été considérée, chez les patients porteurs d'anévrisme, comme un facteur de risque de rupture¹⁶⁶. Bien que, dans une petite étude²⁰⁸, le phénotype MZ

de l' α_1 -antitrypsine ait été retrouvé plus fréquemment chez les patients porteurs d'anévrisme et ait été associé à une activité antiprotéasique diminuée, ces données n'ont pas été confirmées par la suite^{209, 210}. D'autre part, 85% des patients porteurs d'un anévrisme présentent le phénotype MM normal²⁰⁸.

Toute une série d'enzymes protéolytiques incluant les élastases, les collagénases, les gélatinases et la stromelysine sont présentes dans la media de l'aorte anévrysmale en quantités élevées. L'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases (TIMP) est un inhibiteur naturel de ces enzymes^{211, 212}. Bien qu'une diminution d'activité du TIMP ait été suggérée comme origine génétique à la formation des anévrysmes, le séquençage du DNA n'a fourni aucune évidence pouvant confirmer cette hypothèse^{211, 213, 214}. Récemment, Jones *et al.*²¹⁵ montrent que l'allèle T, fonctionnellement plus actif, du gène codant pour la MMP-9, une enzyme protéolytique puissante de la paroi aortique, est retrouvée significativement plus fréquemment chez les patients porteurs d'AAA que chez les contrôles. Toutefois, seuls 2,9% des patients sont homozygotes pour cet allèle (0,5% des contrôles) et 35% hétérozygotes (28% des contrôles), la majorité des patients porteurs d'anévrisme de l'aorte abdominale ne présentant donc aucune anomalie.

Cliniquement, l'anévrisme de l'aorte abdominale familial se caractérise par une survenue plus précoce¹⁹⁶ et par un risque accru de rupture par rapport aux anévrysmes sans caractère familial démontré⁷². Bien qu'une origine génétique soit fortement suspectée, les cas d'anévrisme où une telle origine a pu être prouvée sont très rares : Tromp *et al.*²¹⁶, sur la base de séquençages du DNA du gène du procollagène de type III, montrent que les mutations concernant le collagène de type III ne sont la cause que de 2% des anévrysmes de l'aorte abdominale. La transmission paraît donc probablement multifactorielle, issue d'une interaction complexe entre une susceptibilité génétique constitutionnelle et des facteurs environnementaux²¹⁷.

2.2.4.2.2. Anévrisme de l'aorte abdominale : une maladie systémique ?

L'hypothèse d'une prédisposition génétique à l'anévrisme de l'aorte abdominale soulève naturellement la question de l'existence d'une anomalie généralisée de la paroi des artères. Si l'anévrisme de l'aorte apparaît comme une pathologie focale, plusieurs observations d'anomalies systémiques ont été rapportées, parmi lesquelles l'artériomégalie, l'allongement et la tortuosité des artères périphériques, ainsi que la

dilatation des artères périphériques, tel l'anévrisme poplité^{76, 218, 219}. Lawrence *et al.*²²⁰ soulignent que si les anévrysmes périphériques²²¹ et à plus forte raison l'artériomégalie²²² sont rares dans la population générale, les patients porteurs d'anévrysmes de l'aorte abdominale présentent un anévrisme périphérique dans 20 à 50% des cas. Inversement, 25% des patients souffrant d'un anévrisme périphérique sont porteurs d'un anévrisme de l'aorte²²⁰. L'artériomégalie est quant à elle fortement corrélée à l'anévrisme familial. Parmi les parents de premier degré d'un patient artériomégale, 36% sont porteurs d'un anévrisme - aortique ou périphérique, indiquant une probable parenté entre ces deux pathologies, l'une systémique et l'autre apparemment focale.

Baxter *et al.*¹²¹ étudient l'histologie de l'aorte dans ses segments non-dilatés chez des patients porteurs d'anévrisme. Ils mesurent, par rapport à la paroi aortique normale, une diminution de la concentration en élastine et une augmentation du contenu en collagène. Cela suggère l'existence d'une altération de la régulation de la synthèse de la matrice extracellulaire, constitutionnelle et prédisposant ces patients au développement d'anévrysmes. Les auteurs précisent que le diamètre de l'aorte proximale à l'anévrisme est supérieur à celui d'une aorte normale et qu'il existe une corrélation entre l'augmentation de la circonférence de l'aorte et l'augmentation du contenu en collagène de sa paroi. Ces observations sont en accord avec celles de Tilson et Dang⁷⁶ qui décrivent des diamètres significativement plus élevés au niveau de l'aorte suprarénale et des artères iliaques externes chez les patients atteints d'anévrisme de l'aorte abdominale que chez les individus contrôles.

Mukherjee *et al.*²¹⁸ décrivent une association significative entre la tortuosité des artères carotides internes et l'anévrisme de l'aorte abdominale : dans une série de 853 endartérectomies carotidiennes, une incidence d'artères tortueuses de 3% fut rapportée, l'incidence de l'anévrisme de l'aorte dans ce groupe de 26 patients s'élevant à 40%.

Sonesson *et al.*¹⁶⁷ rapportent une altération des propriétés mécaniques de la paroi touchant aussi bien les artères carotides communes que l'aorte infrarénale chez les patients porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale. Ils décrivent une augmentation significative de la rigidité de la paroi des artères carotides communes, mais, contrairement à Ward²¹⁹, n'en mesurent aucune dilatation significative. Ils relèvent en

outre une corrélation significative entre la rigidité de la paroi de l'anévrisme et celle de la paroi de l'artère carotide commune.

Boutouyrie *et al.*¹¹³ mesurent une élévation excessive de la pression pulsée centrale carotidienne chez les patients porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale. Cette augmentation de la pression pulsée est associée à une dilatation de l'artère carotide primitive, et la force de cette association est plus importante chez les patients porteurs d'anévrisme que chez les témoins. Ils observent de plus que les patients porteurs d'anévrisme présentent une dilatation des artères carotides primitives et de l'aorte abdominale extra-anévrysmale. Enfin, ils montrent que la distensibilité de la paroi de l'aorte anévrysmale ou non-anévrysmale des patients porteurs d'anévrysmes est diminuée comparativement aux groupes témoins. Cette altération est observée aussi bien au niveau de l'anévrisme qu'à distance de l'anévrisme, et également au niveau de l'artère carotide commune.

Ward²¹⁹ mesure le diamètre de différentes artères périphériques (artères carotides communes, carotides internes et externes, artères brachiales, artères fémorales communes et poplitées) et observe que le diamètre moyen de toutes ces artères est significativement plus grand chez les patients porteurs d'anévrisme de l'aorte abdominale que chez les témoins ; il parle alors de diathèse dilatante généralisée dans le cadre de l'anévrisme de l'aorte abdominale. Norrgard *et al.*²²³ relèvent la coïncidence d'anévrysmes d'artères cérébrales dans une famille connue pour développer des anévrysmes de l'aorte.

Tous ces éléments suggèrent une atteinte diffuse du système artériel avec affaiblissement de sa paroi. Du fait de ses prédispositions constitutionnelles, c'est l'aorte abdominale qui, la première, est à risque de développer une dilatation anévrysmale. L'anévrisme de l'aorte abdominale apparaît donc comme un processus pathologique généralisé du système vasculaire avec manifestation focale au niveau de l'aorte infrarénale¹⁶⁷.

2.2.4.3. Facteurs biochimiques et protéolyse

La matrice extra-cellulaire (MEC) vasculaire normale est un réseau complexe de protéines et de protéoglycanes en renouvellement continu. Son homéostasie repose sur l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines par les cellules

mésenchymateuses ainsi que sur l'interaction entre les enzymes protéolytiques et leurs inhibiteurs²²⁴. La famille d'enzymes qui dégradent sélectivement les composantes de la MEC est celle des métalloprotéinases (matrix metalloproteinases, MMP), ainsi nommées en raison de la présence d'un atome de zinc au site actif de l'enzyme²²⁵. La famille des MMP se divise en trois groupes selon leur spécificité de substrat : les collagénases, les gélatinases et les stromelysines. L'activité protéolytique des MMP est inhibée physiologiquement par une famille d'inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases endogènes (TIMP). Le tableau 2 récapitule les noms et fonctions des différents MMP et TIMP impliqués dans le développement de l'anévrisme de l'aorte abdominale.

Tableau 2. Récapitulatif des MMP de la paroi de l'aorte anévrysmale.		
Métalloprotéinase	Autres noms	Substrats
MMP-1	Collagénase interstitielle	Collagènes I et III
MMP-2	72 kDa Gélatinase Gélatinase-A	Collagène dénaturé, collagènes IV, V, VII, X, élastine
MMP-3	Stromelysine-1	Protéoglycans, laminine, fibronectine, collagènes IV, V, IX, X Stimule l'activité MMP-1
MMP-7	Métalloprotéinase utérine, PUMP-1, Matrilysine	Gélatine, laminine, fibronectine, collagène IV, versican, élastine
MMP-9	92 kDa Gélatinase, Gélatinase B	Collagène dénaturé, collagènes IV, V, VII, X, élastine
MMP-12	Human macrophage elastase	Elastine
TIMP-1		
TIMP-2		

L'expression des MMP est est régulée de façon complexe²²⁴. Des facteurs de croissance, cytokines, hormones ou promoteurs de tumeurs régulent l'expression des MMP au niveau transcriptionnel. Les enzymes sont produites sous forme de zymogènes inactifs et nécessitent une activation par clivage protéolytique de leur séquence amino-terminale par d'autres enzymes (plasmine, protéases des mastocytes ou autres MMP)²²⁶.

Dans la paroi de l'aorte anévrysmale, on mesure des activités élevées d'élastase, de collagénase et de gélatinase. On pensa tout d'abord que l'activité d'élastase était liée à la présence d'une sérine-protéase^{124, 134, 227}, probablement l'élastase pancréatique¹²⁴ ou l'élastase leucocytaire²²⁸. Brown *et al.*²²⁹ émettent l'hypothèse d'une activité élastolytique liée à une enzyme d'un type différent. Il a par la suite été démontré que les élastases impliquées dans la dégradation de la paroi aortique appartiennent principalement à la famille des métalloprotéinases^{212, 230, 231}. Les MMP dont l'activité est augmentée dans l'anévrysme sont principalement les MMP ayant une activité élastolytique, c'est-à-dire les MMP-9 et MMP-2, et dans une moindre mesure, les enzymes collagénolytiques, telles MMP-1 et MMP-3^{226, 231, 232}. Une activité de MMP-7 n'est pas détectable dans la paroi des aortes anévrysmales²³³. De façon moins marquée, l'expression des sérine-protéases comme la plasmine, les activateurs du plasminogène et l'élastase des neutrophiles est également augmentée dans la paroi de l'aorte anévrysmale^{226, 231, 232}.

Vine et Powell²¹² montrent que la MMP-9 est l'enzyme la plus fortement augmentée dans l'anévrysme de l'aorte abdominale. Son expression dans le tissu anévrysmal est positivement corrélée avec le diamètre aortique²³⁴ et son rôle causal dans le développement de l'anévrysme est soutenu par les études de Pyo *et al.*²³⁵, qui montrent que les souris déficientes en gène codant pour la MMP-9 développent moins d'anévrysmes de l'aorte abdominale que les souris normales dans un modèle d'anévrysme induit par l'élastase. Bien que les macrophages constituent la source principale de MMP-9²³⁶, plusieurs évidences suggèrent que les cellules musculaires lisses puissent également produire des quantités non-négligeables de cette enzyme. En effet, une aorte normale produit constitutionnellement de la MMP-9 en l'absence de cellules inflammatoires²³⁷, et ce de manière plus marquée dans l'aorte abdominale que dans l'aorte thoracique¹⁶⁴. Les cellules musculaires lisses prélevées sur des parois d'aortes anévrysmales peuvent quant à elles sécréter la MMP-9 en culture²³⁸, et même augmenter leur expression de MMP en réponse à certaines cytokines²³⁹.

La MMP-2 est également importante dans la pathogenèse de l'anévrysme de l'aorte abdominale. Outre son activité élastolytique, elle dégrade le collagène fibrillaire intact²⁴⁰. Elle est sécrétée principalement par les cellules musculaires lisses et les fibroblastes de l'adventice, les mêmes cellules qui produisent l'élastine et le collagène^{134, 241}. Freestone *et al.*¹¹¹ montrent que la MMP-2 est l'enzyme protéolytique

dominante dans les petits anévrismes aortiques, alors que dans les aortes présentant des dilatations plus importantes et un infiltrat inflammatoire plus marqué, c'est la MMP-9 qui prédomine. MMP-2 apparaît ainsi comme une enzyme importante dans la phase précoce du processus de dilatation aortique.

Busuttil *et al.*¹²⁵ furent les premiers à s'intéresser au rôle de la collagénase interstitielle (MMP-1) dans l'anévrisme de l'aorte abdominale. Vine et Powell²¹² mesurent une activité de MMP-1 importante dans les aortes anévrysmales, et Irizarri *et al.*²⁴² montrent que les extraits d'aortes anévrysmales contiennent des quantités plus importantes de matériel immunoréactif à MMP-1 que les extraits d'aortes normales. La MMP-1 est produite par les macrophages, mais Welgus *et al.*²⁴³ montrent que les cellules mésenchymateuses sont capables de produire significativement plus de MMP-1 que les macrophages et que l'expression de cette enzyme est augmentée par les médiateurs de l'inflammation²⁴⁴. En conjonction avec MMP-2, MMP-1 est responsable de la plus grande partie de l'activité collagénolytique mesurée dans la paroi des aortes anévrysmales²¹.

La Stromelysine-1 (MMP-3) est impliquée directement^{226, 245} et indirectement²⁴⁶ dans la destruction de la MEC aortique. En effet, outre son activité directe sur certains types de collagènes, MMP-3 est un activateur des formes zymogènes de MMP-1 et MMP-9. MMP-3 est sécrétée par les macrophages, et son activité est significativement augmentée dans l'aorte anévrysmale^{212, 230, 231}.

La MMP-12 (élastase des macrophages) joue un rôle important dans les maladies dégénératives associées à une dégradation de l'élastine. Bien que les monocytes circulants ne produisent ni le mRNA, ni la protéine MMP-12, l'élastase des macrophages est responsable d'au moins 50% de l'activité élastolytique des macrophages alvéolaires dans le cadre de l'emphysème pulmonaire²⁴⁷. Curci *et al.*²⁴⁸ montrent que la paroi de l'aorte anévrysmale exprime activement MMP-12 in vivo. Son expression est limitée aux macrophages infiltrant la paroi, au sein de la media de l'aorte. Les quantités de MMP-12 sont significativement plus élevées dans l'aorte anévrysmale que dans l'aorte normale²³⁶. La MMP-12 se lie avec grande affinité aux fibres élastiques in vitro et in vivo ; il est ainsi probable que les formes actives de MMP-12 soient séquestrées dans les tissus riches en élastine et de cette manière protégées de l'action des TIMP²⁴⁸. Il est intéressant de remarquer la présence de MMP-12 au niveau des zones de transition entre l'aorte normale et l'aorte

anévrismale : cela permet de penser que la MMP-12 joue un rôle unique dans l'évolution et la progression de la dégénération anévrismale²⁴⁸.

Tromholt *et al.*²⁴⁹ mettent en évidence une augmentation locale de l'activité fibrinolytique de la paroi aortique chez les patients porteurs d'un anévrisme. Cette activité pourrait être à l'origine des coagulopathies parfois décrites chez ces patients. Outre son activité fibrinolytique, la plasmine a une action protéolytique directe sur la MEC (elle dégrade la fibronectine, la laminine, la vitronectine²⁵⁰, mais pas le collagène, ni l'élastine²⁵¹), ainsi qu'une action indirecte par activation des MMP-9, MMP-1 et MMP-3²⁵²⁻²⁵⁴. La plasmine elle-même est issue d'un zymogène inactif d'origine hépatique, le plasminogène, activé par l'activateur du plasminogène tissulaire (t-PA). Reilly *et al.*²⁵⁵ mesurent une augmentation de t-PA, principalement sous forme libre, dans la paroi de l'aorte anévrismale, et Jean-Claude *et al.*²⁵⁶ détectent de manière directe des taux élevés de plasmine au sein de la paroi anévrismale. Allaire *et al.*²⁵⁷ démontrent l'importance du système fibrinolytique dans l'activation de la protéolyse à l'intérieur de la paroi aortique. En greffant un segment d'aorte de cobaye sur un rat, ils induisent une réaction inflammatoire de rejet comparable à celle observée dans la paroi des anévrysmes de l'aorte. En quatre semaines, 100% des aortes transplantées développent un anévrisme ou se rompent. En tapissant le greffon de cellules endothéliales surexprimant l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), ils préviennent complètement la formation d'anévrisme par suppression de l'activation des MMP tissulaires. La figure 18 récapitule les interactions entre le système fibrinolytique et les métalloprotéinases.

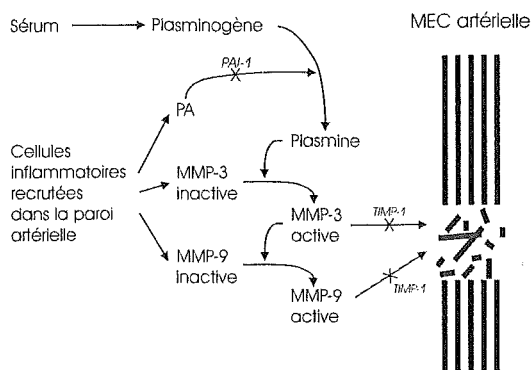


Figure 18.

Interactions entre le plasminogène et l'activation des MMP. Les activateurs du plasminogène participent à l'activation des MMP. PA = activateur du plasminogène ; PAI-1 = inhibiteur du PA ; MEC = matrice extra-cellulaire ; MMP = métalloprotéinase de la MEC ; TIMP = inhibiteur tissulaire des MMP

D'après Allaire *et al.*²⁵⁷

L'importance de l'élastase des neutrophiles a été soulignée par les travaux de Cohen *et al.*^{258, 259} qui montrent que chez les patients porteurs d'anévrisme, les neutrophiles circulants présentent une activité d'élastase accrue. Dès leur sortie de la moelle osseuse, les neutrophiles sont attirés vers l'aorte infrarénale par les produits de dégradation de l'élastine qui les stimulent à sécréter l'élastase au niveau de la paroi. Les cellules musculaires lisses résidentes semblent également capables de sécréter de l'élastase en réponse à une stimulation par les produits de dégradation de l'élastine.

Au même titre que l'hyperactivité des MMP, une déficience du système inhibiteur des MMP peut conduire à la dégradation de la MEC. Allaire *et al.*²⁶⁰ montrent que le TIMP-1, s'il est surexprimé localement au niveau de l'aorte abdominale, prévient la formation d'anévrisme. Le TIMP inhibe la protéolyse pariétale probablement en bloquant les MMP, car on observe une forte diminution de l'activité MMP-9 après formation de complexes entre MMP-9 et TIMP-1. Parallèlement, la formation de complexes avec MMP-3 empêche l'activation du zymogène MMP-9²⁶¹. Le mécanisme par lequel TIMP-1 diminue l'activité de MMP-2 n'est actuellement pas éclairci. Brophy *et al.*²¹¹ montrent que le TIMP-1 est diminué dans la paroi des aortes anévrysmales. Elmore *et al.*²³³ mesurent au contraire une quantité comparable de mRNA codant pour le TIMP-1 dans les aortes normales et anévrysmales. C'est selon eux l'élévation marquée de la MMP-9 dans le tissu anévrysmal qui est seule responsable de l'augmentation de l'activité protéolytique pariétale. Tamarina *et al.*²⁶² comparent les quantités relatives de mRNA codant pour les différentes MMP et pour leurs inhibiteurs dans l'aorte normale et dans l'aorte anévrysmale. Ils mesurent une augmentation significative des MMP-1, MMP-9, TIMP-1 et TIMP-2 ainsi que du rapport entre MMP et TIMP dans l'aorte anévrysmale. C'est la MMP-9 qui est la plus massivement exprimée dans la paroi anévrysmale, avec des quantités de mRNA 20 fois supérieures aux quantités de mRNA codant pour le TIMP-1, illustrant bien le déséquilibre entre protéolyse et inhibition de la protéolyse au sein de la paroi de l'aorte anévrysmale.

2.2.4.4. Inflammation et facteurs immunologiques

L'infiltrat inflammatoire chronique est une caractéristique histologique constante de l'anévrisme de l'aorte abdominale²⁶³⁻²⁶⁵. Koch *et al.*²⁶³ montrent que la majeure partie

de l'infiltrat inflammatoire se concentre dans l'adventice et qu'il se compose surtout de lymphocytes T (LT) CD3+ (66%), avec un rapport CD4+/CD8+ plus élevé dans l'aorte anévrysmale que dans l'aorte non-anévrysmale, d'une quantité importante de lymphocytes B (LB) CD19+ (25%), et de macrophages CD11+. Les lymphocytes tendent à se regrouper à proximité des vasa vasorum en petits amas composés de LB entourés d'un manteau de LT, rappelant la structure des follicules lymphoïdes²⁶³. Walton *et al.*²⁶⁶ y décrivent même des centres germinatifs contenant des cellules dendritiques et une activité mitotique (présence de cellules positives pour le Ki67), suggérant la présence d'un processus immunologique actif. Vine et Powell²¹² établissent une corrélation positive entre l'importance de l'infiltrat inflammatoire et l'activité élastolytique dans la paroi de l'aorte anévrysmale. Les macrophages sont connus -de par leur capacité de sécréter différentes protéases et leurs inhibiteurs- comme des acteurs centraux de la régulation du turnover de la MEC à l'intérieur de la paroi aortique, tant dans les conditions physiologiques que pathologiques²⁶⁷. Shapiro *et al.*²⁶⁸ montrent que lorsqu'ils quittent la circulation pour se transformer en macrophages résidents, les monocytes sanguins perdent leur capacité de sécréter des sérines-protéases et commencent à exprimer les gènes codant pour les MMP, dont MMP-1, MMP-3 et MMP-9.

Outre leur action directe sur la MEC par sécrétion de MMP, les macrophages, de même que les lymphocytes, exercent un contrôle sur les cellules mésenchymateuses résidentes par libération de cytokines²⁶⁹. Plusieurs cytokines se retrouvent en quantités significativement augmentées dans la paroi de l'anévrysme : le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α)¹⁸⁵, l'Interleukine-1 β (IL-1 β)¹⁸⁵, l'Interleukine 6 (IL-6)²⁷⁰, l'Interféron γ (IFN- γ)²⁷⁰, la Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1)²⁷¹, l'Interleukine 8 (IL-8)²⁷¹ et la Prostaglandine E₂ (PGE₂)²⁶⁷.

IL-1 β est principalement sécrétée par les macrophages activés, et dans une moindre mesure par les cellules endothéliales et les fibroblastes²⁷². Cette cytokine exerce une rétroaction positive sur les cellules résidentes de la paroi aortique et contribue localement à l'amplification et à la propagation de la réaction inflammatoire²⁷³. IL-1 β exerce de plus une action chimiotactique sur les LT et les LB²⁶³. En induisant l'expression de molécules d'adhésion intercellulaires (ICAM-1) au niveau de l'endothélium des vasa vasorum, IL-1 β , ainsi que TNF- α , facilitent la pénétration des

cellules mononucléées circulantes dans l'adventice de l'aorte^{133, 274}. Keen *et al.*²³⁹ montrent que les cellules musculaires lisses d'aortes anévrysmales mises en culture augmentent l'expression du gène de la collagénase interstitielle (MMP-1) en réponse à l'IL-1 β de façon dose-dépendante. Galis *et al.*²⁶⁹ observent quant à eux que les cellules musculaires lisses sécrètent les MMP-1, MMP-2, MMP-3 et MMP-9 en réponse à une stimulation par l'IL-1 β ou le TNF- α sans toutefois augmenter leur sécrétion de TIMP-1 et de TIMP-2.

TNF- α est une cytokine principalement sécrétée par les macrophages, mais d'autres cellules comme les lymphocytes et les cellules musculaires lisses vasculaires peuvent également en produire^{275, 276}. TNF- α induit sa propre expression génique dans les cellules musculaires lisses vasculaires²⁷⁶, ce qui explique les quantités importantes qu'on en mesure dans la paroi aortique anévrysmale. Outre sa capacité d'induire la sécrétion d'enzymes protéolytiques, le TNF- α a un pouvoir angiogénique marqué par stimulation de la croissance et de la prolifération des cellules endothéliales¹³⁵. La néovascularisation est une caractéristique histologique importante de la paroi de l'aorte anévrysmale. Holmes *et al.*¹³⁷ décrivent une densité de microvaisseaux 15 fois plus importante dans la media de l'aorte anévrysmale que dans l'aorte normale, avec une corrélation entre le degré de néovascularisation et la sévérité des altérations pathologiques de la paroi anévrysmale. La néovascularisation est un processus complexe nécessitant la dissolution de la membrane basale capillaire et la dégradation locale de la MEC²⁷⁷. Elle s'accompagne d'une sécrétion accrue d'enzymes protéolytiques par les macrophages ainsi que par les cellules endothéliales elles-mêmes^{278, 279}, d'une augmentation de la perméabilité capillaire²⁸⁰ et de l'expression de molécules d'adhésion intercellulaires¹³³, favorisant le recrutement de cellules inflammatoires aux sites de néovascularisation. Il est toutefois difficile d'établir à l'heure actuelle si le processus d'angiogénèse est une conséquence ou un facteur étiologique dans le développement de l'anévrysme¹³⁶.

IL-6 est produite principalement par les macrophages mais également par les cellules musculaires lisses vasculaires²⁸¹ ; elle induit l'activation des LT et des LB au cours de la réponse inflammatoire²⁷⁰. Cette cytokine est probablement responsable de l'accumulation d'immunoglobulines dans la paroi de l'aorte anévrysmale²⁶⁴.

IFN- γ stimule les lymphocytes et stimule l'expression du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type II (MHC-II) au niveau des cellules musculaires lisses et des

cellules endothéliales. Les taux élevés d'IL-6 et d'IFN- γ suggèrent fortement que ces cytokines jouent un rôle important dans la réponse immunitaire active observée dans la paroi aortique anévrysmale²²⁴.

IL-8 et MCP-1 ont une activité chimiotactique pour les lymphocytes et les macrophages²⁷¹. IL-8 possède de plus une activité angiogénique et induit, au même titre que le TNF- α , le processus de néovascularisation¹³⁵.

La PGE₂ est une cytokine synthétisée à partir de l'acide arachidonique, et la cyclo-oxygénase (COX) est l'enzyme cinétiquement limitante de sa synthèse. Il existe deux iso-enzymes de COX codées par deux gènes différents, l'une étant constitutive (COX-1), l'autre étant inductible (COX-2) et exprimée au cours des réactions inflammatoires^{282, 283}. Holmes *et al.*²⁶⁷ montrent que la paroi de l'aorte anévrysmale produit des quantités environ 50 fois plus élevées de PGE₂ que la paroi de l'aorte normale, l'expression de cette cytokine étant localisée dans l'infiltrat inflammatoire. Par coloration spécifique, ils montrent que la COX-2 est exprimée dans les macrophages infiltrant l'adventice et dans les cellules endothéliales des vasa vasorum, mais ne détectent pas de COX-1. PGE₂ exerce un rôle régulateur de la protéolyse, l'expression des MMP par les macrophages étant dépendante de cette cytokine^{244, 284-286}.

Henderson *et al.*²⁸⁷ suggèrent que la rupture de l'équilibre entre protéases et inhibiteurs de protéases n'est pas le seul mécanisme conduisant à la dégénérescence de la paroi aortique. En effet, la raréfaction marquée des cellules musculaires lisses observée dans la paroi des aortes anévrysmales semble jouer un rôle en réduisant le renouvellement des composants protéiques de la MEC. Leurs travaux et ceux de Thompson *et al.*²⁸⁸ montrent que la paroi d'une aorte anévrysmale contient plus de cellules arborant des marqueurs d'apoptose que la paroi d'une aorte normale. Les cellules musculaires lisses et les macrophages sont les principales cellules à présenter une fragmentation de leur ADN et certains LT CD4⁺ et CD8⁺ expriment des médiateurs cytotoxiques bien déterminés comme la Perforine et la protéine FAS. Il est donc probable que les cellules immunitaires activées présentes dans la paroi de l'anévrysme contribuent à l'élimination des cellules musculaires lisses et favorisent par ce biais la dégradation de la paroi aortique. Walton *et al.* montrent en effet que la réduction de l'intensité de l'infiltrat inflammatoire par inhibition de la synthèse de PGE₂ se traduit par une amélioration de la viabilité des cellules musculaires lisses²⁸⁹.

Le rôle-clé de l'inflammation dans le développement de l'anévrisme a été illustré de manière très parlante par Anidjar *et al.*¹⁹⁰. Ils ont montré qu'une perfusion d'élastase à pression supra-physiologique induit un anévrisme dans l'aorte du rat. La base théorique de ce modèle était la dégradation directe de l'élastine pariétale. Pourtant, la dilatation anévrysmale était corrélée dans le temps, non pas avec la dégradation précoce de l'élastine par l'élastase, mais ultérieurement, avec le développement d'une réponse inflammatoire pariétale. Inversement, d'autres auteurs montrent, dans des modèles animaux, que le fait de diminuer l'inflammation prévient le développement ou la progression de l'anévrisme. Ainsi, Ricci *et al.*¹³⁰ montrent qu'un traitement avec un anticorps monoclonal dirigé contre le CD 18, une molécule d'adhésion exprimée à la surface de tous les leucocytes²⁹⁰, diminue la croissance de l'anévrisme et est associé à une diminution marquée du nombre de macrophages infiltrant la paroi. Dobrin montre que la ciclosporine et la prednisone, deux substances immunosuppressives, diminuent la croissance de l'anévrisme²⁹¹. Miralles *et al.*²⁹² observent également une diminution marquée de la dilatation aortique après un traitement à l'indométhacine, la diminution de synthèse de PGE₂ étant corrélée à une diminution de l'activité de MMP-9 dans la paroi aortique. L'inhibition du TNF- α par la Tumor Necrosis Factor Binding Protein a également permis de ralentir la croissance de l'anévrisme²⁹³.

L'étiologie de la réponse inflammatoire dans l'anévrisme de l'aorte abdominale est inconnue. L'abondance de l'infiltrat inflammatoire, les taux élevés de cytokines et la présence de grandes quantités d'immunoglobulines²⁶⁴ suggèrent un mécanisme auto-immun. Capella *et al.*²⁹⁴ établissent un parallèle intéressant entre l'anévrisme de l'aorte abdominale et certaines maladies auto-immunes, telles la polyarthrite rhumatoïde ou la glomérulonéphrite, où la présence d'immunoglobulines et l'activation du complément sont associées à une destruction tissulaire^{295, 296}. Ils appuient leur comparaison sur des dosages d'immunoglobulines qui montrent une élévation massive de toutes les sous-classes d'immunoglobulines G dans la paroi anévrysmale par rapport à la paroi normale. La protéine C3 est également fortement augmentée, avec une concentration 125 fois plus élevée dans l'anévrisme que dans l'aorte normale. La détection de la protéine C3d, un produit de dégradation de C3, prouve l'activation du système du complément au sein de la paroi de l'aorte anévrysmale²⁹⁴. Les travaux visant à isoler un auto-antigène à l'intérieur de la paroi aortique ont produit des résultats mitigés. Les

produits de dégradation de l'élastine et des globules rouges, de même que les lipoprotéines de faible densité oxydées ont été pressentis comme possibles antigènes exogènes¹⁵¹⁻¹⁵³. Tilson *et al.* isolent un possible auto-antigène de structure similaire à une glycoprotéine associée aux microfibrilles de l'élastine¹⁵⁴. La possibilité d'une réaction immunitaire à un antigène exogène tel que le virus de l'herpès ou le CMV a également été envisagée^{155, 156}.

Pour Walton *et al.*²⁶⁶, la présence de follicules lymphoïdes avec centres germinatifs et de cellules positives pour le Ki67 dans l'adventice des aortes anévrysmales suggère une expansion clonale de LB dans la paroi aortique. Malheureusement, alors que l'on s'attend à observer une distribution oligoclonale des immunoglobulines à l'électrophorèse, c'est-à-dire la présence d'une quantité restreinte de clones d'immunoglobulines produits en réponse à un nombre restreint d'antigènes (comme c'est le cas dans la polyarthrite rhumatoïde ou dans d'autres maladies auto-immunes), les immunoglobulines présentent une répartition clairement polyclonale, suggérant une réponse probablement engendrée par le processus inflammatoire. La possibilité d'une réponse à un antigène exogène de type viral n'est par contre pas exclue.

L'analyse du répertoire des récepteurs des lymphocytes T (T-cell receptor, TCR), au niveau de l'infiltrat inflammatoire confirme ces résultats²⁹⁷. Vu que la production d'immunoglobulines G par les plasmocytes est dépendante des LT reconnaissant l'antigène, l'analyse des TCR, protéines réceptrices spécifiques de l'antigène à la surface du LT, permet d'évaluer la clonalité de la réponse immunitaire. La prolifération des lymphocytes T apparaît également clairement polyclonale, excluant ainsi l'hypothèse d'une réaction auto-immune à un nombre restreint d'antigènes spécifiques.

La possibilité d'une origine infectieuse exogène a été explorée par différents auteurs. Le cytomégalovirus (CMV) est connu pour causer, outre des maladies cliniquement manifestes chez les patients immunodéprimés, des infections latentes ubiquitaires objectivées dans différents organes par hybridation *in situ*²⁹⁸. Hendrix *et al.*^{299, 300} détectent de l'ADN de CMV dans la paroi d'artères atteintes d'athérosclérose précoce ou avancée, et Lemstrom *et al.*³⁰¹ montrent que ce virus stimule la prolifération des cellules musculaires lisses et favorise l'épaississement intimal. L'infection latente à CMV semble donc jouer un certain rôle dans la pathogenèse de l'athérosclérose. En raison de l'association entre anévrysme de l'aorte abdominale et athérosclérose, Yonemitsu *et al.*¹⁵⁷ ont tenté d'évaluer l'importance du CMV dans le développement de

l'anévrysme, et particulièrement dans l'anévrysme inflammatoire. La recherche de CMV par PCR détecte sa présence dans 89% des échantillons d'aortes anévrysmales présentant une athérosclérose sévère et dans 47% de ceux présentant une atteinte minime ; la fréquence du CMV n'est pas significativement différente entre des échantillons provenant d'anévrysmes classiques et d'anévrysmes inflammatoires. Par contre, le nombre de cellules infectées par le CMV (c'est-à-dire exprimant leur HLA-DR ainsi que les gènes immédiatement précoces du CMV) est plus important dans les anévrysmes inflammatoires que dans les anévrysmes classiques, suggérant que le CMV favorise le développement de la réaction inflammatoire chronique et la progression de la lésion d'athérosclérose vers l'anévrysme classique, puis de l'anévrysme classique vers l'anévrysme inflammatoire. L'anévrysme inflammatoire semble donc associé à une infection active par le CMV et pourrait ainsi constituer une variante de l'anévrysme classique où l'infection n'est que latente, la différence entre ces deux entités résidant dans l'activité de l'infection à CMV¹⁵⁷.

Chlamydia pneumoniae est un pathogène respiratoire fréquent chez l'homme. Il est estimé que la plupart des personnes sont en moyenne infectées par ce germe de deux à trois fois dans leur existence³⁰². Plusieurs études rapportent des taux sanguins élevés d'anticorps dirigés contre *C. pneumoniae* et la présence de complexes immuns circulants chez la plupart des patients souffrant de cardiopathie ischémique ou d'infarctus du myocarde, suggérant une infection chronique³⁰³⁻³⁰⁷. De plus, *C. pneumoniae* a directement été isolée dans 50% des lésions d'athérosclérose examinées à l'occasion d'autopsies ou de contrôles pathologiques de pièces opératoires d'endartérectomies³⁰⁸⁻³¹¹. L'infection à *Chlamydia* est également très fréquente dans la paroi aortique anévrysmale : Juvonen *et al.* détectent en effet une grande quantité d'antigènes spécifiques de *C. pneumoniae* dans la totalité des échantillons d'anévrysmes aortiques examinés par immunohistochimie³¹². Halme *et al.*³¹³ mettent en évidence dans la paroi aortique des LT activés reconnaissant spécifiquement *C. pneumoniae*. *C. pneumoniae* pourrait donc contribuer à la persistance de la réponse inflammatoire dans la paroi de l'anévrysme, ainsi qu'à la progression de la maladie. Toutefois, Petersen *et al.*³¹⁴ n'ont pas pu établir de corrélation entre la présence de *C. pneumoniae* dans la paroi aortique et la présence de taux élevés de MMP-2 et MMP-9.

La dernière hypothèse étiologique est celle de la réponse à l'ischémie. Il y a près de 50 ans déjà, cette hypothèse était avancée pour expliquer la présence d'un infiltrat inflammatoire au niveau d'artères coronaires atteintes d'athérosclérose. Les auteurs suggéraient que le spasme ou l'occlusion d'une artère causaient une anoxie locale de l'adventice, qui induisait à son tour une infiltration leucocytaire³¹⁵. Cette hypothèse était cohérente avec l'observation que l'infiltration de la paroi était associée à la présence de plaques d'athérosclérose³¹⁶. Ces observations ont par la suite été négligées, l'attention s'étant focalisée sur les lésions de l'intima, plus évidentes. Cependant, la structure anatomique particulière de l'aorte abdominale, pauvre en vasa vasorum et soumise à des contraintes pariétales élevées, l'expose particulièrement aux lésions anoxiques. Cette prédisposition à l'anoxie des couches périphériques de l'aorte infrarénale est exacerbée par la présence de plaques d'athérosclérose et par le développement d'un thrombus mural, limitant d'autant plus la diffusion des nutriments et des gaz à travers la paroi^{137, 317}. Cet état d'ischémie, comme le suggèrent Holmes *et al.*¹³⁷, pourrait stimuler les cellules musculaires lisses à sécréter des facteurs angiogéniques dans le but d'améliorer la perfusion locale de la paroi. Le processus de néovascularisation serait alors à l'origine de l'inflammation locale des couches externes de la media et de l'adventice. White *et al.*⁶ défendent en effet l'hypothèse d'une atteinte primaire de l'adventice à l'origine de l'anévrisme en montrant que l'élastolyse de l'adventice est une altération précoce de la paroi aortique et qu'elle peut même précéder toute dilatation détectable de l'aorte. L'anévrisme de l'aorte abdominale est donc le résultat d'un processus dégénératif complexe se développant sur plusieurs années. Bien plus qu'une simple défaillance mécanique, il représente une véritable maladie biologique de la paroi artérielle caractérisée par une inflammation chronique et une altération de la balance entre synthèse et protéolyse de la matrice extracellulaire. C'est l'affaiblissement graduel de la paroi, résultat d'un processus biologique dynamique, plutôt que l'intensité du stress hémodynamique qui déterminera l'évolution et le risque de rupture de l'anévrisme (Figure 19)³¹⁸.

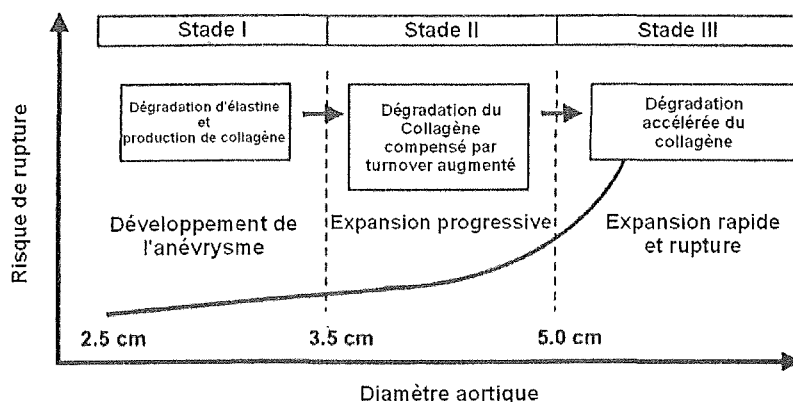


Figure 19.

Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'anévrisme de l'aorte abdominale.

D'après Thompson³¹⁸

2.2.4.5. Athérosclérose et anévrisme de l'aorte abdominale

Historiquement, l'anévrisme de l'aorte abdominale est appelé anévrisme athérosclérotique en raison de la présence quasi-constante de lésions calcifiées d'athérosclérose dans la paroi de l'anévrisme. Reed *et al.*¹¹² montrent que les facteurs de risque de l'anévrisme de l'aorte abdominale qu'ils ont déterminés dans leur étude (hypertension artérielle diastolique et systolique, hypercholestérolémie et tabagisme) correspondent aux facteurs de risque associés à l'athérosclérose aortique. Ils observent que les anévrysmes surviennent exclusivement chez les hommes dont l'aorte présente des lésions marquées d'athérosclérose (atteinte de $\geq 70\%$ de la surface de l'intima). Malgré ces associations épidémiologiques, les données expérimentales concernant le rôle de l'athérosclérose dans la pathogenèse de l'anévrisme de l'aorte abdominale sont peu nombreuses. Dans deux études séparées^{319, 320}, de sévères lésions d'athérosclérose ont été provoquées chez plus de 800 singe par l'administration d'un régime athérogène : seuls 1,6% des animaux ont développé un anévrisme et seul un anévrisme sur les 13 répertoriés touchait l'aorte abdominale. De même, DePalma *et al.*³²¹ rapportent que sur cinq chiens soumis à un régime athérogène pendant 60 mois, un seul a développé un anévrisme. Plus récemment, Zarins *et al.*^{322, 323} constatent le développement d'anévrysmes chez quatre singes parmi 31 nourris successivement

avec un régime athérogène puis avec un régime hypolipémiant. Les auteurs défendent la relation entre athérosclérose et anévrisme de l'aorte abdominale en arguant que la plaque d'athérosclérose fournit un support solide à la paroi aortique dont la media s'atrophie par absence de contraintes. Avec une diminution des taux sériques de cholestérol, les plaques peuvent régresser, privant ainsi la paroi aortique amincie de son soutien et favorisant la survenue d'une dilatation anévrysmale.

Plusieurs auteurs suggèrent en revanche que l'athérosclérose est un phénomène secondaire à la formation de l'anévrisme, étant donné que les plaques d'athérosclérose se forment dans les régions où le flux sanguin est peu turbulent³²⁴⁻³²⁷. Tilson³²⁵ défend en outre que le tabagisme et l'hypertension, qui sont des facteurs de risque communs à l'anévrisme de l'aorte et à l'athérosclérose, peuvent favoriser l'apparition de l'une ou de l'autre maladie selon les prédispositions constitutionnelles de l'individu. Norrgard *et al.*^{328, 329} précisent que même si certains facteurs de risque sont communs aux deux maladies, les patients souffrant d'un anévrisme présentent des caractéristiques épidémiologiques différentes par rapport aux patients souffrant d'athérosclérose. En effet, l'anévrisme de l'aorte abdominale est associé à une prépondérance masculine plus marquée, une incidence plus faible de diabète et un profil lipidique différent par rapport à l'athérosclérose simple. De plus, d'autres études n'ont pas confirmé le fait que les patients porteurs d'anévrisme présentent des taux de lipides sanguins plus élevés que la population générale³³⁰. Wilmink *et al.*³³¹ observent quant à eux que l'hypertension est plus significativement associée aux coronaropathies et aux maladies cérébrovasculaires qu'à la formation d'anévrysmes de l'aorte abdominale. Selon eux, l'hypercholestérolémie et le diabète ne constituent généralement pas un risque accru de développer un anévrisme, alors qu'ils sont fortement associés aux coronaropathies et aux artériopathies périphériques. Cependant, malgré l'existence de différences épidémiologiques entre les deux maladies, il a été montré que la présence d'une artériopathie périphérique est un facteur de risque important de développer un anévrisme de l'aorte abdominale^{198, 332-334}.

Les études mettant en évidence une fréquence élevée d'anévrysmes de l'aorte abdominale dans certaines familles prouvent que la prédisposition génétique est un facteur important dans la pathogenèse de l'anévrisme^{196, 335}. De plus, Ward²¹⁹ observe que les patients porteurs d'anévrisme de l'aorte abdominale présentent une dilatation diffuse de leurs artères périphériques et que ces dilatations ne sont que rarement

touchées par l'athérosclérose. Ces résultats suggèrent que la pathogenèse de l'anévrysme de l'aorte abdominale possède des déterminants spécifiques qui ne sont pas forcément liés à l'athérosclérose.

L'analyse histologique de la paroi aortique montre également des différences importantes entre l'anévrysme et la simple athérosclérose de l'aorte. Alors que des lésions d'athérosclérose se limitent strictement à l'intima, l'aorte anévrysmale présente une dégénération extensive de sa media avec perte d'élastine, une diminution du nombre de cellules musculaires lisses synthétisant la MEC, et un infiltrat inflammatoire chronique concernant principalement l'adventice et la partie externe de la media (Figure 20)³³⁶.

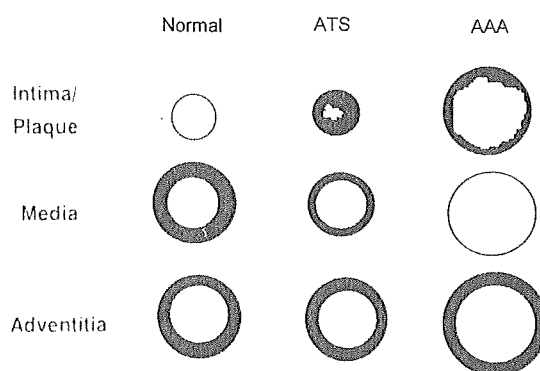


Figure 20.

Représentation schématique des altérations des différentes couches de la paroi aortique dans l'anévrysme et dans l'athérosclérose de l'aorte abdominale.

AAA : anévrysme de l'aorte abdominale
ATS : athérosclérose

D'après Halloran *et al.*³³⁶

Holmes *et al.*¹³⁷ observent, dans l'aorte atteinte d'athérosclérose, la présence de quelques cellules endothéliales dans l'intima, suggérant une réponse angiogénique à la base des plaques d'athérosclérose, mais ne décrivent pas d'augmentation de la densité en vasa vasorum dans l'adventice ou dans la media. La néovascularisation à proximité de la plaque d'athérosclérose pourrait contribuer à l'instabilité de cette lésion, car les néovaisseaux, fragiles, ainsi que les protéases produites par les cellules endothéliales peuvent conduire à des hémorragies sous-intimales ou à des décollements de plaque³³⁷. Dans l'aorte anévrysmale, les auteurs décrivent une néovascularisation

marquée dans la media et dans les régions périadventitielles de la paroi, associée à une inflammation chronique et à une dégradation complète de élastine.

Satta *et al.*¹³¹ étudient l'expression de la tenascine dans la paroi de l'aorte. Il s'agit d'une glycoprotéine d'adhésion de la MEC, qui joue un rôle important dans la mobilité et la différenciation des cellules, et qui est significativement associée à la présence de cellules inflammatoires dans la paroi de l'aorte anévrysmale ; elle participe probablement au mécanisme de migration des monocytes dans la paroi aortique. Les auteurs décrivent, dans des échantillons d'aortes anévrysmales, la présence de grandes quantités de tenascine dans toute l'épaisseur de la paroi, et particulièrement au niveau de l'adventice. Dans les aortes touchées par l'athérosclérose, l'expression de la tenascine est fortement augmentée au voisinage des plaques intimes, mais sa présence dans l'adventice n'est que très peu marquée.

Henderson *et al.*²⁸⁷ font remarquer que la pauvreté des cellules musculaires lisses dans la paroi d'aortes anévrysmales, comparée à leur accumulation dans la paroi des aortes atteintes d'athérosclérose, constitue l'une des différences histologiques les plus marquantes entre ces deux maladies.

Enfin, Reilly *et al.*²⁵⁵ mesurent des taux significativement différents de t-PA dans les aortes atteintes d'athérosclérose et dans les aortes anévrysmales. Ils montrent que le degré de fibrinolyse attribué à l'action du t-PA est augmenté dans l'anévrysme et diminué dans l'athérosclérose simple par rapport à l'aorte saine.

En conclusion, malgré une association quasi-constante des deux pathologies et l'existence de facteurs de risque communs, l'anévrysme de l'aorte abdominale ne peut pas être considéré comme une simple complication de l'athérosclérose. L'athérosclérose pourrait donc être considérée comme une condition nécessaire mais non-suffisante au développement d'un anévrysme ; en effet, la simple observation que l'athérosclérose aortique, extrêmement fréquente, ne s'accompagne d'une dilatation anévrysmale que dans une minorité de cas prouve que d'autres facteurs interviennent dans la pathogenèse de l'anévrysme de l'aorte abdominale.

2.2.5. Epidémiologie

2.2.5.1. Prévalence

Les études concernant l'épidémiologie de l'anévrisme de l'aorte abdominale sont relativement récentes ; elles ont suivi le développement de l'ultrasonographie dans le milieu des années 1970, une technique qui permet une détection simple, précise et peu coûteuse des anévrismes de l'aorte. Il est difficile de comparer les études de prévalence et d'incidence car elles diffèrent souvent dans la méthode, le choix du collectif et la définition de l'anévrisme.

La prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale a été estimée de deux manières : soit par un dépistage ultrasonographique dans la population, soit sur la base d'autopsies. La prévalence des anévrismes détectés par dépistage ultrasonographique varie entre 1,3% et 11,4% chez l'homme et entre 0,6% et 2,1% chez la femme. La prévalence dépend fortement de l'âge des patients dans les collectifs examinés : faible jusque vers 55 ans, elle augmente de façon importante à partir de cet âge³³⁸ (Figure 21 et Tableau 3). Si la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale est comparable dans la plupart des pays occidentaux, elle diffère fortement de la prévalence mesurée au Japon. En effet, Takei *et al.*³³⁹ rapportent que dans un village du centre du Japon, le dépistage ultrasonographique de 348 habitants âgés de 60 à 79 ans n'a pas détecté un seul anévrisme de l'aorte abdominale.

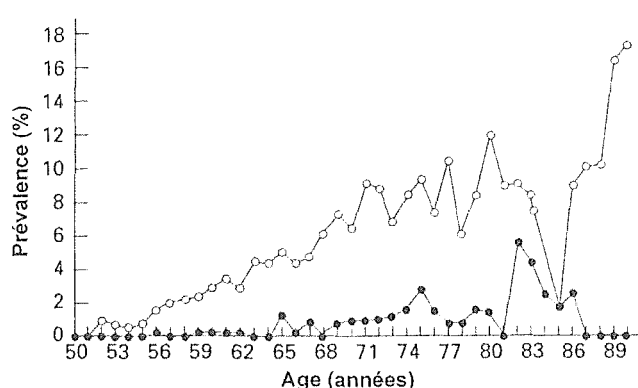


Figure 21.

Prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale en fonction de l'âge.

○ : Diamètre > 29 mm

● : Diamètre > 49 mm

D'après Wilmink *et al.*³³¹

Tableau 3. Prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale estimée par dépistage ultrasonographique

Référence	Age	Définition de l'anévrisme	Prévalence chez l'homme	Prévalence chez la femme
Collin ⁸	65-74 ans	a)	5,4 %	-
		> 40mm	2,3 %	-
Lederle ³⁴⁰	60-75 ans	> 35mm	9,0 %	-
O'Kelly ³⁴¹	65-74 ans	> 25mm	7,8 %	-
		> 40mm	1,5%	-
Bengtsson ³⁴²	74 ans	> 25mm	10,7 %	-
		> 40mm	3,3 %	-
Akkersdijk ³⁴³	≥ 50 ans	> 30mm ou ^{b)}	8,8 %	2,1 %
	≥ 60 ans	> 30mm ou ^{b)}	11,4%	-
Krohn ⁹	≥ 60 ans	> 29mm ou ^{b)}	8,2 %	-
Lucarotti ⁸⁰	65 ans	> 25mm	8,4 %	-
		> 40mm	1,3 %	-
Smith ⁷⁸	65-75 ans	> 29mm	8,4 %	-
		> 40mm	3,0 %	-
Holdsworth ³⁴⁴	65-79 ans	> 29mm	6,7 %	-
		> 49mm	1,6%	-
Simoni ³⁴⁵	60-75 ans	> 29mm	8,8 %	0,6 %
Scott ³⁴⁶	65-80 ans	> 29mm	7,6 %	1,3 %
Pleumeekers ³⁴⁷	≥ 55 ans	> 35mm ou ^{b)}	4,1 %	0,7 %

a) Est définie comme anévrismale une aorte abdominale dont le diamètre dépasse de 5 mm celui de l'aorte suprarénale.

b) Est définie comme anévrismale une aorte abdominale dont le diamètre excède de 50% celui de l'aorte suprarénale.

L'estimation de la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale à l'autopsie produit des valeurs remarquablement semblables à celles obtenues par dépistage ultrasonographique, pour autant que l'on compare des groupes de patients de même âge et de même sexe³⁴⁷. Ces valeurs sont comprises entre 1,4% et 4,3% chez l'homme et entre 0,5% et 2,1% chez la femme (Tableau 4). Johnson *et al.*³⁴⁸ remarquent en outre que la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale à l'autopsie est trois fois plus élevée dans les populations blanches que dans les autres ethnies.

Tableau 4. Prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale à l'autopsie.			
Référence	Age	Prévalence chez l'homme	Prévalence chez la femme
Turk ³⁴⁹	Tous âges	2,3 %	1,6 %
Darling ¹⁷²	≥ 50 ans	1,4 %	0,5 %
McFarlane ³⁵⁰	≥ 50 ans	2,6 %	1,2 %
Bengtsson ³⁵¹	≥ 50 ans	4,3 %	2,1 %

2.2.5.2. Incidence

L'incidence de l'anévrisme de l'aorte abdominale asymptomatique, rapportée dans la littérature, varie entre 11,3 et 117,2 nouveaux cas pour 100'000 hommes par an, et entre 3,0 et 33,9 nouveaux cas pour 100'000 femmes par an (Tableau 5). On observe au fil des années une augmentation constante de l'incidence de l'anévrisme en fonction de l'âge, variant entre +4,2% et +11% par an. Une étude danoise rapporte que dans la période allant de 1977 à 1990, l'incidence, estimée par le nombre d'admissions à l'hôpital pour cure chirurgicale d'anévrisme asymptomatique, est passée de 7,1 cas au début de l'étude à 25,8 cas pour 100'000 habitants par an à la fin de l'étude³⁵². L'augmentation touche de manière égale toutes les classes d'âge examinées et ne peut de ce fait pas être exclusivement attribuée au vieillissement de la population.

Tableau 5. Incidence de l'anévrisme de l'aorte abdominale asymptomatique.						
Référence	Age	Période	Incidence [cas / 100'000 / an]			Augmentation annuelle
			hommes	femmes	total	
Melton ³⁵³	tous	1971-1980	-	-	36,5	+ 11 %
Castleden ³⁵⁴	≥ 55 ans	1971-1981	117,2	33,9	-	+ 4,2/6,3 %
Fowkes ³⁵⁵	tous	1968-1983	11,3	3,0	-	+ 8/14 %
Naylor ³⁵⁶	tous	1971-1984	-	-	63,6	+ 6 %

Castleden *et al.*³⁵⁴ observent que l'incidence de l'anévrisme de l'aorte abdominale augmente plus rapidement chez la femme que chez l'homme : de 4,3 nouveaux cas masculins pour 1 cas féminin entre 1971 et 1973, ce rapport se réduit à 3,5 pour 1 entre 1980 et 1981.

Une étude américaine relève que le nombre annuel d'admissions pour cure d'anévrisme a cessé d'augmenter dès 1985 ; les auteurs suggèrent que l'introduction de l'ultrasonographie abdominale et son utilisation de plus en plus répandue pour diagnostiquer l'anévrisme de l'aorte ont été des causes importantes de l'augmentation de l'incidence observée jusqu'à 1985, car elles ont fortement augmenté la sensibilité du diagnostic de l'anévrisme³⁵⁷.

L'incidence de l'anévrisme de l'aorte abdominale rompu varie quant à elle entre 0,9 et 21 cas pour 100'000 habitants par an (Tableau 6). L'étude de Göteborg³⁵⁸ a enregistré, sur une période de 36 ans, une augmentation de sept fois de l'incidence de la rupture d'anévrisme.

Tableau 6. Incidence de la rupture d'anévrisme.			
Référence	Période	Incidence au début de l'étude [cas / 100'000 / an]	Incidence à la fin de l'étude [cas / 100'000 / an]
Ingoldby ³⁵⁹	1974-1983	7	17
Johansson ³⁶⁰	1980	6	-
Mealy ³⁶¹	1979-1986	9,2	17,5
Thomas ³⁶²	1981-1986	13	21
Budd ³⁶³	1982-1987	9	17
Drott ³⁵⁸	1952-1988	0.9	6,9

2.2.5.3. Facteurs de risque

De nombreux facteurs de risque ont été associés à l'anévrisme de l'aorte abdominale : le sexe masculin, l'âge, la race caucasienne, l'artériopathie périphérique, le tabagisme, certaines dyslipidémies et la présence d'une anamnèse familiale positive pour l'anévrisme de l'aorte abdominale. Contrairement à la coronaropathie et à l'accident vasculaire cérébral (pour lesquels l'hyperlipidémie et l'hypertension constituent les facteurs de risque les plus importants), c'est le tabagisme qui s'avère être le facteur environnemental le plus significativement corrélé à l'anévrisme^{364, 365}.

Le sexe masculin est l'un des facteurs de risque les plus importants, comme l'illustrent les études de prévalence et d'incidence de l'anévrisme de l'aorte abdominale. Ainsi les admissions en hôpital pour cure d'anévrisme sont trois fois plus fréquentes pour les hommes que pour les femmes³⁵⁵. Aux Etats-Unis, le décès par rupture d'anévrisme est cinq fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes³⁶⁶. En Angleterre, la mortalité liée à l'anévrisme est deux fois plus élevée chez l'homme³⁵⁵. Les différences liées au sexe tendent toutefois à s'estomper : depuis les années septante, l'incidence de l'anévrisme de l'aorte abdominale est en plus forte augmentation chez la femme que chez l'homme^{354, 355, 366}.

L'âge est clairement associé à un risque accru d'anévrisme de l'aorte abdominale. L'anévrisme est rarement diagnostiqué avant l'âge de 55 ans et les ruptures d'anévrisme sont exceptionnelles avant 65 ans chez l'homme ; chez la femme, l'anévrisme survient en moyenne 10 ans plus tard que chez l'homme⁸¹. L'incidence annuelle de l'anévrisme augmente d'un facteur 10 entre 55 et 85 ans chez l'homme³³⁸, et Scott *et al.*⁷⁷ observent que la fréquence des décès par rupture d'anévrisme augmente de 0,2% avant l'âge de 65 ans à 1,5% au-dessus de 81 ans, ce qui représente une augmentation de plus de sept fois. Plusieurs études rapportent une augmentation de la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale avec l'âge^{9, 79, 343, 346, 350, 351, 367} ; elle est en partie liée à l'accumulation des nouveaux cas d'anévrisme de l'aorte abdominale sur plusieurs années, et pas uniquement à une augmentation de l'incidence avec l'âge³⁵¹. En ce qui concerne les anévrismes survenant avant la soixantaine, Muluk *et al.*³⁶⁸ observent qu'ils sont le plus souvent symptomatiques et touchent en général des segments plus proximaux de l'aorte.

Lillienfield *et al.*³⁶⁶ montrent que les taux de mortalité par rupture d'anévrisme diffèrent selon l'appartenance ethnique des patients. En 1981, le taux annuel de décès dus à l'anévrisme de l'aorte abdominale s'élevait à 5 /100'000 /an pour les hommes blancs contre 1,5 /100'000 /an pour les hommes d'autres ethnies. Cette différence était moins marquée chez les femmes avec un taux de décès de 0,91 /100'000 /an pour les femmes blanches contre 0,64 /100'000 /an pour les femmes d'autres ethnies. Takei *et al.*³³⁹ rapportent une prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale extrêmement faible au Japon. L'étude de Johnson *et al.*³⁴⁸ décrit une prévalence trois fois plus élevée chez les hommes blancs que chez les hommes noirs, la prévalence étant par contre comparable chez les femmes. De même, Auerbach et Garfinkel³⁶⁹ observent une prévalence de 2,4% dans les populations noires et de 7,5% dans les populations blanches ; ils suggèrent que l'accessibilité limitée aux soins médicaux des populations noires explique en partie ces différences.

L'association entre l'artériopathie périphérique et l'anévrisme de l'aorte abdominale a été mise en évidence par les travaux d'Allardice *et al.*³³³. Ils rapportent une prévalence d'anévrismes de 17% chez les hommes atteints d'artériopathie périphérique contre 2,7% dans le groupe contrôle. Collin *et al.*⁸ décrivent une prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale de 15,2% chez les patients présentant une claudication intermittente ou un index Doppler inférieur à 0,8, contre 4,7% chez les individus sans signes d'artériopathie périphérique.

Cabellon *et al.*³⁷⁰ rapportent une prévalence de l'anévrisme de 9,6% parmi les patients présentant une athérosclérose périphérique marquée - le plus souvent carotidienne, et Mukherjee *et al.*²¹⁸ détectent un anévrisme de l'aorte chez 40% des patients présentant une tortuosité des artères carotides. Bengtsson *et al.*³⁴² montrent en revanche que parmi différentes manifestations possibles de l'athérosclérose périphérique telles que l'angine de poitrine, une anamnèse personnelle d'infarctus du myocarde, une diminution de l'index Doppler ou une sténose des artères carotides, seule l'angine de poitrine était corrélée de manière significative à l'anévrisme de l'aorte abdominale.

Le rôle mécanique joué par l'hypertension artérielle dans la genèse de l'anévrisme de l'aorte abdominale est intuitivement évident. Pourtant, différentes études ont livré des résultats contradictoires à ce sujet. Allen *et al.*⁸² observent une fréquence d'anévrismes de 5,3% dans un collectif de 168 patients hypertendus. et Twomey *et al.*³⁷¹ décrivent une prévalence d'anévrismes de 10,7% dans un groupe de 84 hommes hypertendus.

Dans ces deux études, la prévalence n'a pas été comparée à celle d'un groupe contrôle. Lindholm *et al.*¹⁰ effectuent un dépistage ultrasonographique de l'anévrisme de l'aorte abdominale sur 245 patients d'une clinique d'hypertension et rapportent une prévalence de 0,4% seulement, sans comparaison avec un groupe contrôle. Dans trois études contrôlées, la prévalence de l'anévrisme est comparable chez les hypertendus et les normotendus^{8, 77, 342}. O'Kelly *et al.*³⁴¹ montrent par contre que les patients présentant une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 180 mmHg ont un risque significativement accru de développer un anévrisme de l'aorte abdominale ; ils ne décrivent aucune corrélation avec la valeur de tension artérielle diastolique. Reed *et al.*¹¹² décrivent également une association significative entre une hypertension artérielle systolique et la présence d'un anévrisme. Les données prospectives de l'étude de Whitehall³⁶⁴ montrent quant à elles que la tension artérielle (et principalement la tension artérielle diastolique) est un facteur de risque important de décès par rupture d'anévrisme.

L'association marquée entre le tabagisme et le développement de l'anévrisme de l'aorte abdominale est reconnue depuis plus de vingt ans^{365, 372, 373}. O'Kelly *et al.*³⁴¹ calculent que le risque d'un fumeur de développer un anévrisme est 4 fois plus grand que celui d'un non-fumeur. Une série d'autopsies rapporte que l'anévrisme est 8 fois plus fréquent chez les fumeurs que chez les non-fumeurs³⁶⁹. Bengtsson *et al.*³⁴² montrent quant à eux que la présence d'un anévrisme de l'aorte abdominale est significativement corrélée au nombre d'années de tabagisme et à la quantité hebdomadaire de tabac consommée. De façon intéressante, au cours du XXème siècle, l'augmentation de la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale a suivi avec un étonnant parallélisme l'augmentation de la consommation de cigarettes avec une latence de 35 ans environ (Figure 22). Bien que tous les patients atteints d'anévrisme ne soient pas fumeurs, l'étude de Whitehall³⁶⁴ montre que le décès par rupture d'anévrisme est 4,6 fois plus fréquent chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, et qu'il est 14,6 fois plus fréquent si l'individu fume des cigarettes roulées à la main. Récemment, Lindholt *et al.* montrent que la progression de l'anévrisme est proportionnelle à la sévérité du tabagisme^{374, 375}.

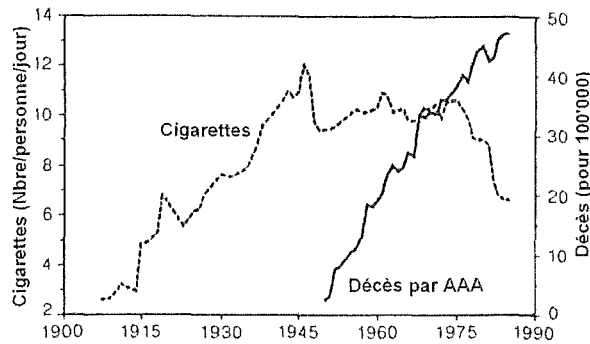


Figure 22.

Consommation de cigarettes et mortalité liée à l'anévrysme de l'aorte abdominale. On observe une période de latence de 35 ans entre l'augmentation de la consommation de cigarettes et l'augmentation de la mortalité liée à l'anévrysme

tiré du *Report of a Meeting of Physicians and Scientists, University College London Medical School*²⁰²

Concernant la dyslipidémie, une étude basée sur l'autopsie de 8000 hommes¹¹² montre que les individus présentant des taux sanguins élevés de cholestérol ($>6,3\text{mmol/l}$) ont un risque 2,3 fois plus grand de développer un anévrysme de l'aorte abdominale par rapport aux individus dont la cholestérolémie est normale ; il n'y a par contre pas d'association entre l'hypertriglycéridémie et l'anévrysme. Norrgard *et al.*³²⁹ montrent que l'anévrysme de l'aorte abdominale est associé de manière significative à une augmentation de la concentration sérique de triglycérides ainsi que de (VLDL + LDL)-cholestérol et à une diminution de la concentration de HDL-cholestérol ; il n'y a par contre pas de corrélation avec la cholestérolémie totale. Hobbs *et al.*³⁷⁶ rapportent récemment une association entre le taux de LDL-cholestérol et la présence de petits anévrysmes. Pour Krohn *et al.*⁹ ainsi que pour Bengtsson *et al.*³⁴² par contre, aucune association significative n'existe entre la cholestérolémie et la prévalence de l'anévrysme de l'aorte abdominale. Lindholt *et al.*³⁷⁴ montrent en outre que le profil lipidique n'a pas d'influence non plus sur la progression de l'anévrysme.

L'anamnèse familiale positive pour un anévrysme de l'aorte abdominale est un facteur de risque important³⁷⁷⁻³⁷⁹. La fréquence des anévrysmes chez les parents de premier degré d'un patient porteur d'anévrysme varie entre 15 et 29%¹⁹⁵⁻¹⁹⁸. Darling *et al.*¹⁹⁶ observent que dans un collectif de patients porteurs d'anévrysme, 15,1% d'entre eux ont un parent de premier degré porteur d'anévrysme ; en comparaison, seuls 1,8% des individus du groupe contrôle ont un parent atteint d'anévrysme. Webster *et al.*³⁸⁰

calculent un risque relatif de 22,9 de développer un anévrisme de l'aorte abdominale pour les sœurs d'un patient porteur d'anévrisme, le risque relatif n'étant que de 9,9 pour les frères d'un patient porteur d'anévrisme. Verloes *et al.*⁷² calculent également un risque relatif qui s'élève à 18 pour les frères d'un patient masculin porteur d'anévrisme. Frydman *et al.*⁷³ montrent que 43% des fils et 16% des filles de patients porteurs d'anévrisme en présentent également un eux-même.

Le diabète constitue un facteur de risque reconnu dans le développement de l'athérosclérose. Aucune corrélation significative n'a toutefois été démontrée entre les valeurs de glycémie et l'anévrisme^{112, 342}.

Cannon *et al.*³⁸¹ observent une association significative entre l'anévrisme de l'aorte abdominale et le développement de hernies inguinales et suggèrent que l'activité protéolytique accrue que l'on mesure dans le sang de patients porteurs d'anévrisme²²⁸ joue un rôle dans le développement de ces deux maladies.

Liddington et Heather⁷⁴ n'ont pu établir aucune corrélation entre le diamètre aortique et le poids, l'indice de masse corporelle ou la surface corporelle. Bien qu'ils aient décrit une corrélation significative entre la taille corporelle et le diamètre aortique, les auteurs n'ont rapporté aucune augmentation de la prévalence de l'anévrisme dans le groupe des individus de grande taille par rapport à celui des individus de plus petite taille. Aucune caractéristique physique ne permet donc d'identifier un individu à risque de développer un anévrisme de l'aorte abdominale.

De nombreux facteurs de risque ont été associés à l'anévrisme de l'aorte abdominale, mais seule une minorité de patients porteurs d'anévrisme présentent l'un ou l'autre de ces facteurs. Pour van der Vliet⁸¹, seuls l'âge et le sexe sont des éléments prédictifs suffisamment fiables pour être utilisés en pratique clinique, avec un groupe à risque représenté par les hommes âgés de plus de 60 ans.

2.2.6. Imagerie de l'aorte

L'examen clinique simple n'est pas un outil de dépistage adéquat de l'anévrisme de l'aorte abdominale asymptomatique car seuls les anévrysmes de grandes tailles sont palpables^{8, 82, 91, 370}. Ellis *et al.*³⁸² rapportent qu'un clinicien expérimenté arrive à diagnostiquer un anévrisme dès 4 centimètres de diamètre, mais que son estimation

de la taille de l'anévrysme est imprécise. L'examen clinique comporte en outre de nombreux faux positifs et faux négatifs, résultant en une valeur prédictive positive insuffisante^{94, 340, 383}.

Le cliché radiologique standard de l'abdomen permet, après correction du facteur d'agrandissement lié à la technique radiologique, de mesurer le diamètre maximal d'un anévrysme présentant des calcifications pariétales⁶⁴. Toutefois, ces calcifications ne se retrouvent que dans 75% des aortes anévrysmales, induisant un taux de 25% de faux-négatifs^{384, 385}.

L'ultrasonographie (US) est la méthode de choix pour le dépistage de l'anévrysme de l'aorte abdominale et pour le suivi de patients porteurs d'un petit anévrysme. Lindholt *et al.*³⁸⁶ rapportent une sensibilité de l'US dans le diagnostic de l'anévrysme de l'aorte abdominale de 87,4 à 98,9%, une spécificité de 99,9%, une valeur prédictive positive de 95 à 97%, et une valeur prédictive négative de 99,9%. Ces valeurs restent toutefois indicatives, vu que les performances de l'US n'ont pas pu être comparées à un procédé de mesure de référence ; en effet, tous les procédés connus d'imagerie de l'aorte abdominale comportent une certaine imprécision. Maloney *et al.*³⁸⁷ montrent toutefois que les diamètres aortiques mesurés par US correspondent, à 4 mm près, aux mesures directement effectuées sur le champ opératoire.

En ce qui concerne la technique d'examen, la mesure s'effectue dans un plan perpendiculaire à l'axe de l'aorte afin d'éviter une surestimation du diamètre antéro-postérieur. La tortuosité de l'aorte peut s'avérer problématique à cet égard et il convient alors de positionner la sonde de sorte à produire l'image de l'aorte la plus circulaire possible⁶⁴. Un examen Doppler est en outre recommandé pour évaluer le flux sanguin aortique et exclure une thrombose de l'anévrysme⁶⁴.

Les principales limitations de l'US sont la difficulté de délimiter clairement l'étendue de l'anévrysme en direction proximale et distale, et de visualiser le rétropéritoine avec ses différentes artères viscérales⁸⁴ ; l'US n'est donc pas une technique suffisamment précise pour le bilan préopératoire d'une cure chirurgicale d'anévrysme de l'aorte abdominale.

La qualité de l'examen ultrasonographique est fortement dépendante de l'opérateur, et la présence de gaz intestinaux ou d'un pannicule adipeux important peuvent empêcher

toute analyse des structures du rétropéritoine³⁸⁸. Lindholt *et al.*³⁸⁶ rapportent une variabilité inter-observateur de l'US dans l'évaluation du diamètre aortique de 1,46 mm au niveau de l'aorte distale et de 3,52 mm au niveau du segment proximal de l'aorte infra-rénale. Ces valeurs sont relativement faibles comparées à celles rapportées dans d'autres études où la variabilité inter-observateur atteignait jusqu'à 8 mm^{96, 389-394}. Ellis *et al.*³⁸² rapportent une variabilité intra-observateur comprise entre 3,0 et 7,5 mm pour la mesure du diamètre antéro-postérieur de l'aorte, et entre 10,2 et 15,4 mm pour la mesure du diamètre transverse. Ils soulignent également que le diamètre mesuré par US est significativement plus grand que le diamètre mesuré sur un cliché de CT et que le diamètre antéro-postérieur par US correspond mieux au résultat du CT que la mesure du diamètre transverse. Au vu des taux de variabilité inter- et intra-observateur importants, les auteurs proposent de ne considérer un anévrysme comme significativement agrandi que lorsque la différence des diamètres entre deux mesures consécutives dépasse 5 mm, respectivement 8 mm si le contrôle est effectué par un opérateur différent³⁸². A noter que l'erreur de mesure est proportionnellement plus importante pour les petits anévrysmes étant donné que l'inexactitude de l'US est indépendante de la grandeur mesurée.

Le CT-scan est un examen hautement spécifique et sensible pour identifier un anévrysme de l'aorte abdominale³⁸⁸. Le CT fournit de plus des informations sur la forme de l'anévrysme, sur ses relations anatomiques avec les vaisseaux viscéraux et rénaux, ainsi que sur la présence éventuelle de fibrose périaortique^{84, 395, 396}. Comme l'US, le CT est imprécis en cas de tortuosité de l'aorte. Les principaux inconvénients du CT sont la nécessité d'injecter un produit de contraste iodé et la production de radiations ionisantes. Du fait de sa plus faible disponibilité et de son coût plus élevé par rapport à l'US, le CT n'est pas recommandé en première intention pour le dépistage de routine de l'anévrysme de l'aorte abdominale ; il représente par contre l'examen de choix pour le bilan préopératoire d'une cure chirurgicale élective d'anévrysme, ainsi qu'en cas de suspicion de rupture d'anévrysme⁸⁴.

L'utilisation de l'aortographie à but diagnostique n'est pas appropriée en raison de la sous-estimation du diamètre aortique induite par le thrombus mural³⁸⁸. L'utilisation de l'aortographie dans le cadre d'un bilan préopératoire est débattue. Siegel *et al.*⁸⁴

proposent d'effectuer cet examen en cas d'anévrisme thoraco-abdominal, juxta-rénal ou supra-rénal, en cas de présence simultanée d'un anévrisme des artères des membres inférieurs, en présence d'un rein en fer à cheval, en cas de suspicion de sténose d'une artère rénale, ou en présence d'une artériopathie aorto-iliaque, mésentérique ou périphérique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une alternative attractive au CT dans le bilan préopératoire d'un anévrisme de l'aorte abdominale³⁹⁷. L'IRM fournit des images dans les plans transverse, sagittal et frontal, n'émet pas de radiations ionisantes et reproduit clairement l'anatomie vasculaire même en l'absence de produit de contraste. Cette technique s'est montrée aussi performante que l'angiographie dans la détermination de l'extension proximale et distale de l'anévrisme³⁹⁸⁻⁴⁰⁰. Toutefois, la capacité de l'IRM de mettre en évidence une sténose d'artère rénale ou la présence d'une artère rénale accessoire apparaît variable selon les études^{398, 400}. Engellau *et al.*⁴⁰¹ défend que l'IRM constitue le procédé d'imagerie de choix pour le suivi post-opératoire des patients après cure d'anévrisme endo-vasculaire. Malheureusement, le recours à l'IRM reste limité en raison de son coût, de sa mauvaise disponibilité et de sa faible capacité d'identifier des lésions obstructives d'athérosclérose associées à l'anévrisme ; de plus elle est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un pace-maker ou de clips vasculaires cérébraux. Pour toutes ces raisons, il n'y a pas lieu actuellement de préférer l'IRM au CT³⁸⁸.

2.2.7. Evolution naturelle et pronostic

2.2.7.1. Evolution naturelle et mortalité de l'anévrisme de l'aorte abdominale

La rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale est la 13^{ème} cause de décès aux USA, représentant 1 à 2% de tous les décès chez les hommes de plus de 65 ans^{81, 331, 402}. En 1992 en Angleterre, l'anévrisme de l'aorte abdominale était responsable de 1,9% de tous les décès chez les hommes et de 0,7% de tous les décès chez les femmes âgés de 60 ans et plus⁴⁰³. On enregistre en outre une augmentation notable de l'incidence du décès lié à l'anévrisme de l'aorte abdominale depuis 1950, principalement chez les

patients âgés (Figure 23)²⁰². Drott *et al.*³⁵⁸ rapportent une augmentation du taux annuel de rupture d'anévrisme de 0,9 cas pour 100'000 habitants par an en 1950 à 6,9 cas pour 100'000 habitants par an en 1980 et calculent une augmentation absolue du taux de mortalité liée à l'anévrisme de 2,4% par an entre 1960 et 1988. Le décès lié à l'anévrisme de l'aorte abdominale est plus fréquent chez l'homme que chez la femme, mais cette différence tend à s'atténuer avec l'âge, le rapport des décès dus à l'anévrisme entre hommes et femmes diminuant de 11 pour 1 dans les tranches d'âge les plus jeunes à 3 pour 1 dans les groupes les plus âgés⁴⁰⁴.

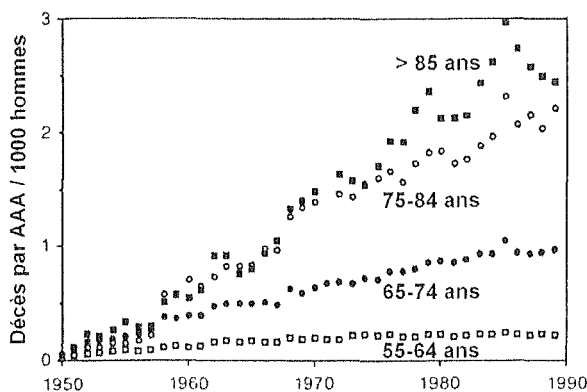


Figure 23.

Incidence du décès lié à l'anévrisme de l'aorte abdominale chez l'homme. Evolution de 1950 à 1990 en Angleterre.

tiré du *Report of a Meeting of Physicians and Scientists, University College London Medical School*²⁰²

L'anévrisme de l'aorte abdominale croît significativement plus rapidement qu'une aorte normale. Le vieillissement normal d'une aorte est responsable d'une augmentation annuelle de son diamètre de 0,05 à 0,08 mm^{65, 393}. Pour une aorte anévrysmale, on rapporte des augmentations de diamètre comprises en moyenne entre 2,5 et 8 mm par an^{71, 75, 405-411}. Le taux de croissance individuel est par contre éminemment variable : entre 11 et 58% des anévrysmes de l'aorte abdominale restent stables durant de longues périodes^{405-407, 412, 413}, tandis que 27% des anévrysmes présentent une croissance supérieure à 4 mm par an⁴¹³. La figure 24 montre la répartition des taux d'expansion des anévrysmes de l'aorte abdominale dans un collectif de 78 patients et illustre la variabilité individuelle importante de cette valeur⁴¹⁴.

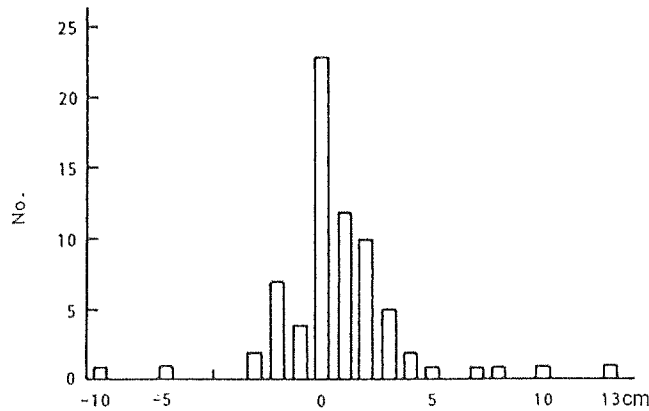


Figure 24.

Taux de croissance annuelle d'anévrismes de l'aorte abdominale dans un collectif de 78 patients, mesurés par ultrasonographie.

D'après Bengtsson *et al.*⁴¹⁴

Il existe un lien significatif entre la taille de l'anévrisme et sa vitesse de croissance : celle-ci vaut entre 0,8 et 5,3 mm par an pour des anévrismes d'un diamètre inférieur à 4 cm^{408, 412, 414-417}, et atteint 4 à 8 mm par an pour des anévrismes de plus de 5 cm de diamètre^{408, 412, 414, 417}. Les anévrismes de taille intermédiaire (entre 4 et 5 cm de diamètre) croissent à des vitesses variant entre 2,3 et 6,9 mm par an^{86, 408, 412, 414, 415, 417}. De manière plus synthétique, on peut considérer que le taux d'expansion représente entre 6,6⁷¹ et 10%²³² du diamètre de l'anévrisme (en mm). Sterpetti *et al.*⁴⁰⁶ montrent que le taux de croissance est mieux corrélé au rapport de la taille de l'anévrisme sur le diamètre de l'aorte saine qu'au simple diamètre de l'anévrisme. D'autres auteurs précisent que la croissance de l'anévrisme est plus importante dans son diamètre transverse (de 3,4 à 4,0 mm par an) que dans son diamètre antéro-postérieur (de 2,8 à 3,0 mm par an)^{166, 418}, et que cette irrégularité de croissance est plus marquée pour les anévrismes de petites tailles¹⁶⁶. La taille de l'anévrisme de l'aorte abdominale augmente donc de manière exponentielle avec le temps, son taux de croissance augmentant au fur et à mesure de l'accroissement du diamètre de l'aorte^{71, 408} (Figure 25). Le seul diamètre de l'aorte ne permet toutefois pas de prédire, de manière individuelle, la rapidité de la progression de l'anévrisme⁴⁰⁶.

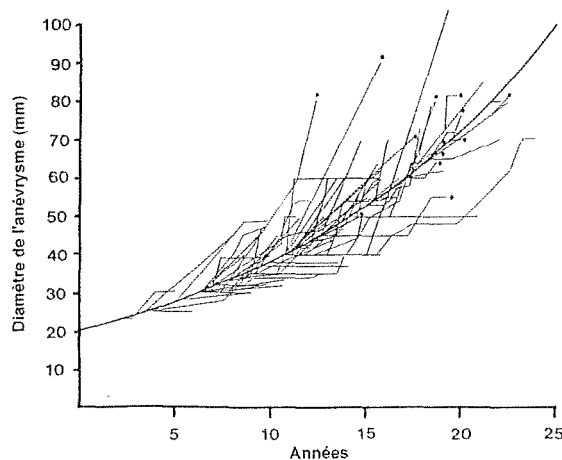


Figure 25.

Mode d'expansion des anévrismes de l'aorte abdominale, basé sur le suivi de 98 cas. La courbe d'expansion moyenne, calculée à partir des courbes individuelles, est exponentielle. (*) = anévrisme rompu.)

D'après Bengtsson *et al.*⁷¹

La rupture de l'anévrisme de l'aorte abdominale survient de façon imprévisible et comporte un taux de mortalité extrêmement élevé. Le taux global de rupture varie entre 2,5 et 10%^{407, 417, 419}, mais il dépend fortement de la taille de l'anévrisme. Ainsi, ce risque est de 3 à 10% pour des anévrismes de moins de 4 cm de diamètre^{172, 232} et de 2 à 18% pour des anévrismes de moins de 5 cm de diamètre^{166, 232, 412, 420, 421}. Pour les plus grands anévrismes, le risque est de 25% au-dessus de 4 cm de diamètre¹⁷², et varie entre 20 et 40% au-dessus de 5 cm de diamètre^{166, 232, 412}. La figure 26 illustre la relation exponentielle entre le diamètre aortique et le taux de rupture⁴²².

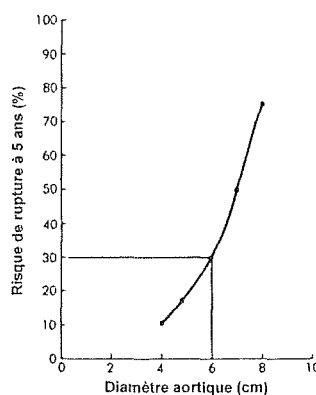


Figure 26.

Relation entre le diamètre de l'anévrisme de l'aorte abdominale et le risque de rupture

D'après Thiele *et al.*⁴²²

En raison de la croissance naturelle des anévrismes de l'aorte abdominale, le risque de rupture d'un anévrisme augmente avec le temps. Cronenwett *et al.*¹⁶⁶ calculent ainsi un risque de rupture annuel global de 6%. Ce risque est de 0,5% par an pour des anévrismes de moins de 5 cm de diamètre, et de 5% par an pour des anévrismes d'un diamètre compris entre 5 et 6 cm. Il augmente ensuite de manière exponentielle avec l'accroissement du diamètre de l'aorte^{403, 423} ; ainsi, Taylor *et al.*⁴²⁴ rapportent un taux de rupture annuel de 4,1% pour des anévrismes de 5 cm, 6,6% pour des anévrismes de 5,7 cm et 19,0% pour des anévrismes de 7 cm de diamètre. Récemment, Lederle *et al.*⁴²⁵ ont observé, dans un collectif de patients porteurs de grands anévrismes (≥5,5 cm) mais présentant des contre-indications à un traitement chirurgical, des taux de rupture à 1 an de 9,4% pour un diamètre initial de 5,5 à 5,9 cm, 10,2% pour un diamètre initial de 6,0 à 6,9 cm et 32,5% pour un diamètre initial supérieur à 7,0 cm. Les taux de rupture à 2 ans étaient respectivement d'au moins 26,5%, 21,4% et 44,6%. Le Tableau 7 résume les taux de rupture rapportés dans diverses autres études.

Tableau 7. Risque cumulé de rupture d'un anévrisme de l'aorte abdominale												
Référence	Nombre patients	Age moyen (ans)	Taille AAA à l'entrée (cm)	Risque cumulé (%)								
				1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans
Cronenwett ¹⁶⁶	67	72	2-6 (moy=3,7)	-	-	-	-	26	-	-	-	-
Nevitt ⁴⁰⁵			< 3,5	-	-	-	-	-	-	-	0	-
			3,5-4,9	-	-	-	-	-	-	-	-	5
			≥ 5	-	-	-	-	-	-	-	25	-
Glimaker ⁴⁰⁷	187	71,9	2,2-9 (moy=4,6)	4,3	-	-	-	11,6	-	-	16,4	-
			< 5	2,5	-	-	-	-	-	2,5	-	-
			> 5	8,7	-	28	-	-	-	-	-	-
Bengtsson ⁷¹	155	75	2-8 (med= 4)	5	-	-	-	16	-	-	-	-
Lobato ⁴¹⁸	31	66,5	< 6	0	3,8	-	26,9	-	34,6	-	-	-
Lederle ⁴²⁵	198	73,9	5,5-5,9	9,4	26,5	35,7	-	-	-	-	-	-
			6,0-6,9	10,2	21,4	37,9	-	-	-	-	-	-
			≥7,0	34,0	44,6	-	-	-	-	-	-	-

La rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale est une complication extrêmement sérieuse : en l'absence d'opération, la mortalité est de 100%⁹⁹. Parmi tous les patients présentant une rupture d'anévrisme, seuls entre 36 et 69% atteignent un hôpital en vie³⁵⁸⁻³⁶³, et entre 15 et 45% sont effectivement opérés^{358, 360, 363}. La mortalité opératoire en cas de rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale est élevée, entre 31 et 68%^{99, 354, 360-363} et la mortalité totale en cas de rupture d'anévrisme atteint des valeurs comprises entre 80 et 94%³⁵⁸⁻³⁶³.

La survie à moyen terme de patients n'ayant pas subi de cure chirurgicale élective de leur anévrisme est significativement diminuée par rapport à la population générale. Différentes études rapportent des taux de survie à 5 ans variant entre 17 et 61%^{71, 166, 407, 426, 427}. La figure 27 illustre la différence de taux de survie entre la population générale et un groupe de patients porteurs d'anévrisme de l'aorte abdominale ; elle montre que le taux de survie de ce groupe n'est guère amélioré si l'on élimine des statistiques tous les décès par rupture d'anévrisme⁷¹. Cronenwett *et al.*¹⁶⁶ observent un taux de survie à 5 ans de 52% pour les patients porteurs d'anévrisme, mais rapportent que seuls 20% des patients meurent d'une rupture d'anévrisme, les 28% restants décédant d'autres causes. De même, Szilagi *et al.*⁴²⁶, qui rapportent un taux de survie à 5 ans de 17%, n'enregistrent que 35% de décès par rupture d'anévrisme. Komori *et al.*⁴²⁷ observent des taux de survie de 35,8% à 3 ans, de 26% à 5 ans et de 14,9% à 10 ans chez les patients porteurs d'anévrisme (toutes tailles confondues). Dans le groupe de patients opérés de manière élective, les taux de survie sont de 83,1% à 3 ans, 71% à 5 ans et 51,8% à 10 ans, c'est-à-dire toujours inférieurs à ceux de la population générale (survie de 91% à 3 ans, 84,1% à 5 ans et 64,7% à 10 ans).

Les patients porteurs d'anévrisme de l'aorte abdominale présentent donc, du fait de la présence plus fréquente de comorbidités et de facteurs de risque cardio-vasculaires, un risque de décès plus élevé que la population générale, et ce indépendamment du risque de décès par rupture d'anévrisme.

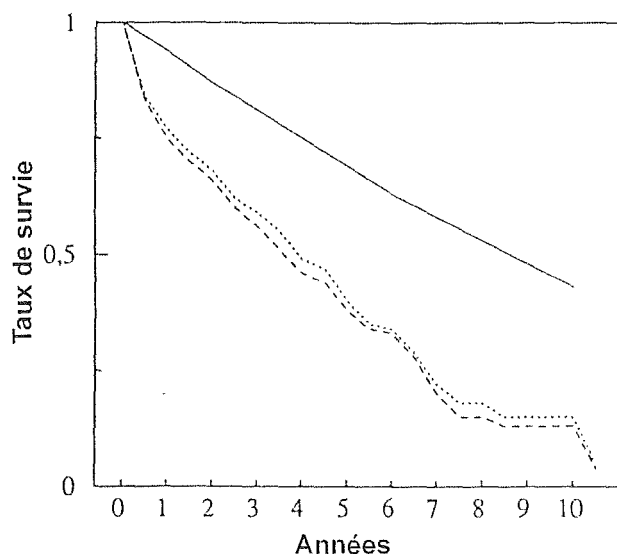


Figure 27.

Taux de survie d'un collectif de 155 patients porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale, avec et sans exclusion de la mortalité due à la rupture d'anévrisme. Il est comparé à celui d'un groupe d'individus de même âge et de même sexe issu de la population générale.

--- : y compris mortalité due à la rupture d'anévrisme
 : mortalité due à la rupture d'anévrisme exclue
 — : groupe contrôle sans anévrisme

D'après Bengtsson *et al.*⁷¹

2.2.7.2. Facteurs de risque de rupture

Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation positive entre la taille de l'anévrisme de l'aorte abdominale et son risque de rupture^{166, 414, 418, 419}. Law⁴⁰³ et Wolf⁴²³ montrent que le risque de rupture est faible pour des anévrismes de moins de 4 cm de diamètre, qu'il s'élève à 0,5% pour les anévrismes de moins de 5 cm de diamètre, qu'il atteint 5% pour des anévrismes d'un diamètre compris entre 5 et 6 cm, et qu'il augmente ensuite de façon exponentielle avec l'augmentation du diamètre de l'aorte. De même, Nevitt *et al.*⁴⁰⁵ décrivent une corrélation significative entre le diamètre absolu de l'anévrisme et le taux de rupture à 8 et à 9 ans. Dans la série de Glimaker *et al.*⁴⁰⁷, la taille de l'anévrisme est le seul facteur prédictif indépendant du risque de rupture. Cependant, le diamètre absolu de l'anévrisme de l'aorte abdominale n'est pas un déterminant performant pour estimer le risque individuel de rupture^{172, 405, 428}. En

effet, les données statistiques montrent que même si les anévrysmes de grandes tailles ont un risque de rupture en moyenne plus élevé, le taux de rupture des petits anévrysmes n'est de loin pas négligeable : dans une série de 473 autopsies, Darling *et al.*¹⁷² rapportent un taux de rupture de 25% pour les grands anévrysmes (entre 4 et 7 cm de diamètre) et de 10% pour les anévrysmes de diamètres inférieurs à 4 cm.

Certains auteurs ont tenté d'exprimer l'importance de la dilatation aortique autrement que par le diamètre aortique absolu. Ouriel *et al.*⁴²⁹ normalisent le diamètre maximal de l'anévrysme de l'aorte abdominale au diamètre aortique supra-coeliaque, au diamètre aortique normal présumé, et au diamètre transverse de la troisième vertèbre lombaire (L3). Ils observent que seul ce dernier rapport est significativement corrélé au risque de rupture de l'anévrysme : en effet, dans leur série, aucun des 36 patients ayant présenté une rupture d'anévrysme n'avait un rapport du diamètre de l'anévrysme sur le diamètre de L3 inférieur à 1. Louridas *et al.*⁴²⁸ soutiennent que le risque de rupture est augmenté si le rapport du diamètre de l'anévrysme sur celui de l'aorte au niveau de l'artère mésentérique supérieure dépasse 2,7, indépendamment de la taille de l'anévrysme.

Différents facteurs pouvant influencer la vitesse de croissance de l'anévrysme de l'aorte abdominale ont été rapportés. Sterpetti *et al.*⁴⁰⁶ montrent que la taille et le poids du patient, l'épaisseur de la paroi aortique, l'absence d'artériopathie périphérique et une anamnèse familiale positive pour l'anévrysme de l'aorte abdominale sont positivement corrélés au taux de croissance de l'anévrysme. McSweeney *et al.*⁴³⁰ montrent quant à eux que le tabagisme est associé à une croissance plus rapide de l'anévrysme et Lindholt *et al.*^{374, 375} confirment cette association. Curieusement, Cronenwett *et al.*¹⁶⁶ observent que de nombreux anévrysmes à expansion rapide ne rompent pas, tandis que d'autres, à la croissance plus lente, le font. De toutes ces données, Stonebridge *et al.*⁴⁰⁸ suggèrent qu'en l'état actuel des connaissances, il est impossible de prédire individuellement la vitesse de croissance d'un anévrysme, de même qu'il est impossible de prédire de manière individuelle dans quelle mesure le taux de croissance influencera le risque de rupture de l'anévrysme. On retient tout de même actuellement comme indication opératoire une croissance d'anévrysme très rapide, supérieure à 10 mm par an^{431, 432}.

Devant l'observation que même certains petits anévrysmes rompent, on a recherché des déterminants plus directement corrélés à la rupture que la taille -absolue ou relative- de l'anévrysme. Les propriétés mécaniques de la paroi sont fortement altérées

dans l'anévrisme de l'aorte abdominale. En raison de la dégradation de l'élastine et de la synthèse accrue de collagène dans la paroi au fur et à mesure de la croissance de l'anévrisme, la compliance pariétale de l'aorte est réduite par rapport à celle d'une paroi aortique normale. En vertu de la loi de Laplace, on pourrait s'attendre à ce que la tension pariétale, et donc la rigidité de la paroi aortique, augmentent en proportion avec l'augmentation du diamètre de l'anévrisme ; pourtant, il n'existe aucune corrélation entre la taille de l'anévrisme et la rigidité de sa paroi¹⁶⁷. Ces données sont compatibles avec l'observation qu'à tailles égales, certains anévrysmes rompent et d'autres ne le font pas. Wilson *et al.*^{433, 434} montrent que dans un collectif de patients porteurs d'anévrisme (non-rompu et non-opéré), il existe une corrélation significative entre la taille de l'anévrisme et la rigidité de sa paroi, l'anévrisme devenant de moins en moins compliant au fur et à mesure de sa croissance. Ils observent en revanche que dans le groupe de patients dont l'anévrisme a rompu ou a nécessité une intervention chirurgicale, la compliance de la paroi aortique est plus grande, bien que la taille de l'anévrisme soit plus importante, que dans le groupe de patients porteurs d'un anévrisme non-rompu et non-opéré. En d'autres termes, les auteurs remarquent qu'à tailles égales, les anévrysmes qui rompent ou qui nécessitent une opération sont plus compliants que les autres. Sur la base de ces observations, ils proposent de distinguer deux catégories d'anévrysmes de l'aorte abdominale. Dans l'anévrisme de type I, l'augmentation du diamètre aortique s'accompagne d'une baisse de la compliance pariétale due à une augmentation de la production de collagène ; ce remodelage pariétal confère une certaine résistance à l'anévrisme et son risque de rupture est bas. Dans l'anévrisme de type II, la croissance s'accompagne d'une augmentation de la compliance pariétale qui pourrait résulter de l'incapacité des cellules pariétales de produire suffisamment de collagène au fur et à mesure de la dilatation de l'aorte ; cela conduit à un amincissement et à un affaiblissement progressifs de la paroi aortique. De tels anévrysmes sont donc à risque de rupture. Cela suggère que, sur la base d'une estimation *in vivo* de la compliance de la paroi aortique, on pourrait distinguer de manière efficace les anévrysmes à risque de rupture et nécessitant une opération élective. Un pronostic plus précis du risque de rupture pourrait être obtenu par la surveillance l'évolution de la compliance pariétale au fur et à mesure de la croissance de l'anévrisme, l'absence d'une rigidification progressive de la paroi suggérant un risque accru de rupture⁴³³. Rappelons encore les travaux de Fillinger *et al.*¹⁷³

précédemment cités, qui montrent que la tension pariétale maximale calculée sur la base d'une analyse morphologique tridimensionnelle par CT-scan et de données cliniques s'avère meilleure que le simple diamètre aortique pour évaluer le risque de rupture d'un anévrisme.

Strachan³⁶⁴ observe une corrélation significative entre le tabagisme et le taux de décès causés par rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale. Il calcule un risque relatif de décès par rapport à un groupe contrôle non-fumeur de 2,4 pour les fumeurs de pipe ou de cigare, de 4,6 pour les fumeurs de cigarettes et de 14,6 pour les fumeurs de cigarettes roulées à la main. Ce risque de décès apparaît intermédiaire, supérieur à celui de développer une maladie coronarienne, mais inférieur à celui de développer un carcinome bronchique ou une bronchite chronique³⁷³. Strachan mentionne encore que parmi les fumeurs de cigarettes, le risque de décès n'augmente pas avec le nombre de cigarettes consommées quotidiennement. Dans cette étude prospective, un seul autre déterminant est jugé significativement prédictif d'une rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale : la tension artérielle diastolique (et non la systolique) constitue un risque de rupture modéré mais significatif, le risque relatif de décès s'élevant à 1,5 pour chaque augmentation de 10 mmHg de la valeur de TAd au-dessus de 80 mmHg.

Cronenwett *et al.*¹⁶⁶ ont suivi 76 patients porteurs d'anévrisme de l'aorte abdominale de diamètres compris entre 4 et 6 cm. Dans ce groupe, la mortalité a atteint 5%. Les auteurs déterminent que l'hypertension artérielle diastolique, un diamètre antéro-postérieur initial supérieur ou égal à 5 cm et la présence d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont les trois facteurs prédictifs indépendants de la rupture d'anévrisme, et ils calculent que le taux de rupture estimé à 5 ans varie entre 2% en l'absence de ces facteurs et 100% si ces trois facteurs sont réunis. L'étude conduite par Glimaker *et al.*⁴⁰⁷ contredit en partie ces résultats : dans leur série, ni la BPCO, ni l'hypertension ne sont corrélés à la rupture d'anévrisme, et le diamètre aortique initial constitue le seul facteur de risque significatif de rupture.

Les anévrysmes familiaux se déclarent en général plus précocement que les cas sporadiques¹⁹⁶ et sont associés à des taux de rupture plus élevés, compris entre 20,1 et 42%^{72, 195, 196, 223, 380, 435, 436}. Darling *et al.* montrent que le risque de rupture d'anévrisme augmente avec le nombre de parents de premier degré atteints d'anévrysmes de l'aorte abdominale. Le risque est de 15% avec deux, de 29% avec trois, et de 36% avec 4 parents de premier degré atteints¹⁹⁶. Compte tenu du fait que ce risque de rupture reste

important même pour les petits anévrysmes, les anévrysmes familiaux constituent une catégorie particulièrement à risque pour laquelle une attitude thérapeutique plus agressive est nécessaire⁷⁵.

Différents travaux tendent à montrer que la morphologie de l'anévrysme de l'aorte abdominale peut représenter un facteur de risque de rupture. Les anévrysmes excentriques ou sacculaires semblent comporter un risque de rupture plus important que les anévrysmes cylindriques. Vorp *et al.*⁴³⁷ montrent en effet que la tension pariétale est fortement augmentée, à diamètres égaux, si la dilatation anévrysmale est asymétrique. La présence de petits diverticules pénétrant la paroi aortique et remplis de résidus de thrombus a été reconnue comme l'indicateur d'un risque de rupture imminent⁴³⁸. La relation entre la présence d'un thrombus mural et le risque de rupture d'anévrysme est controversé. D'une part, certains auteurs suggèrent que le thrombus mural augmente le risque de rupture. Wolf *et al.*⁴¹³ observent que le volume du thrombus mural est associé à une plus haute probabilité d'expansion rapide de l'anévrysme. Satta *et al.*⁴³⁹ montrent que l'épaisseur maximale du thrombus est plus grande pour les anévrysmes rompus que pour les anévrysmes non-rompus. Enfin, Vorp *et al.*⁴⁴⁰ montrent que la présence d'un thrombus mural est associée à un affaiblissement local de la paroi aortique, possiblement d'origine hypoxique, qui pourrait contribuer à un risque accru de rupture. D'autre part, différents auteurs suggèrent que la présence d'un thrombus mural n'influence pas le risque de rupture de l'anévrysme de l'aorte abdominale. Shurink⁴⁴¹ montre en effet que le thrombus ne réduit pas la valeur de pression (tant la pression moyenne que la pression pulsée) transmise à la paroi, et qu'il ne réduit donc pas le risque de rupture. Faggioli *et al.*⁴⁴² ne trouvent également aucune relation entre l'épaisseur du thrombus et le taux de rupture d'anévrysme. Enfin, d'autres auteurs suggèrent que le thrombus mural exerce un effet protecteur sur l'anévrysme. Inzoli *et al.*¹⁷¹ et Pillari *et al.*¹⁸³ montrent que la présence d'un thrombus mural diminue le risque de rupture de l'anévrysme en permettant une meilleure répartition des contraintes sur la paroi aortique. En effet, Wang *et al.*⁴⁴³ montrent que le thrombus réduit la tension pariétale maximale et modifie profondément la répartition des contraintes sur la paroi aortique. Pour Di Martino *et al.*¹³⁹ la réduction de la tension pariétale est d'autant plus marquée que le thrombus est épais. En face de ces données contradictoires, Wang *et al.*⁴⁴³ rappellent que la rupture d'anévrysme de l'aorte abdominale est la résultante de 2 facteurs : l'augmentation de la tension pariétale et la

réduction de la résistance de la paroi. Le thrombus, même s'il réduit la tension pariétale maximale, ne réduit pas forcément le risque de rupture car il peut dans le même temps contribuer à l'affaiblissement pariétal en favorisant l'hypoxie pariétale.

Divers facteurs extérieurs peuvent influencer le risque de rupture d'un anévrisme. Deux auteurs décrivent des cas de rupture dans la période post-opératoire, chez des patients ayant subi une opération sans relation avec leur anévrisme^{444, 445}. Castleden *et al.*³⁵⁴ montrent de leur côté que la fréquence de la rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale est significativement plus élevée durant les mois d'hiver que durant l'été.

2.2.8. Thérapies de l'anévrisme de l'aorte abdominale

2.2.8.1. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical conventionnel de l'anévrisme de l'aorte abdominale consiste à placer une prothèse vasculaire synthétique dans la lumière de l'anévrisme et de la suturer aux segments vasculaires distal et proximal non-dilatés. Selon la technique de de Bakey, la plus couramment utilisée actuellement, l'anévrisme n'est pas réséqué et le sac anévrysmal est refermé sur la prothèse vasculaire afin d'éviter le contact avec les anses intestinales adjacentes (Figure 28A). La technique classique consiste à réséquer complètement le sac anévrysmal avant de poser la prothèse (Figure 28B) ; son désavantage réside dans la nécessité de disséquer l'aorte de la veine cave inférieure, ce qui peut s'avérer délicat en cas d'adhérences péri-aortiques⁴⁴⁶. L'anévrisme de l'aorte infra-rénale peut être abordé par voie transpéritonéale, au moyen d'une laparotomie médiane, ou par voie rétro-péritonéale. Pour les anévrysmes qui s'étendent en direction proximale au-delà des artères rénales, et principalement ceux qui touchent l'artère mésentérique supérieure ou les branches du tronc coeliaque, une thoraco-laparotomie gauche constitue la meilleure approche⁸¹.

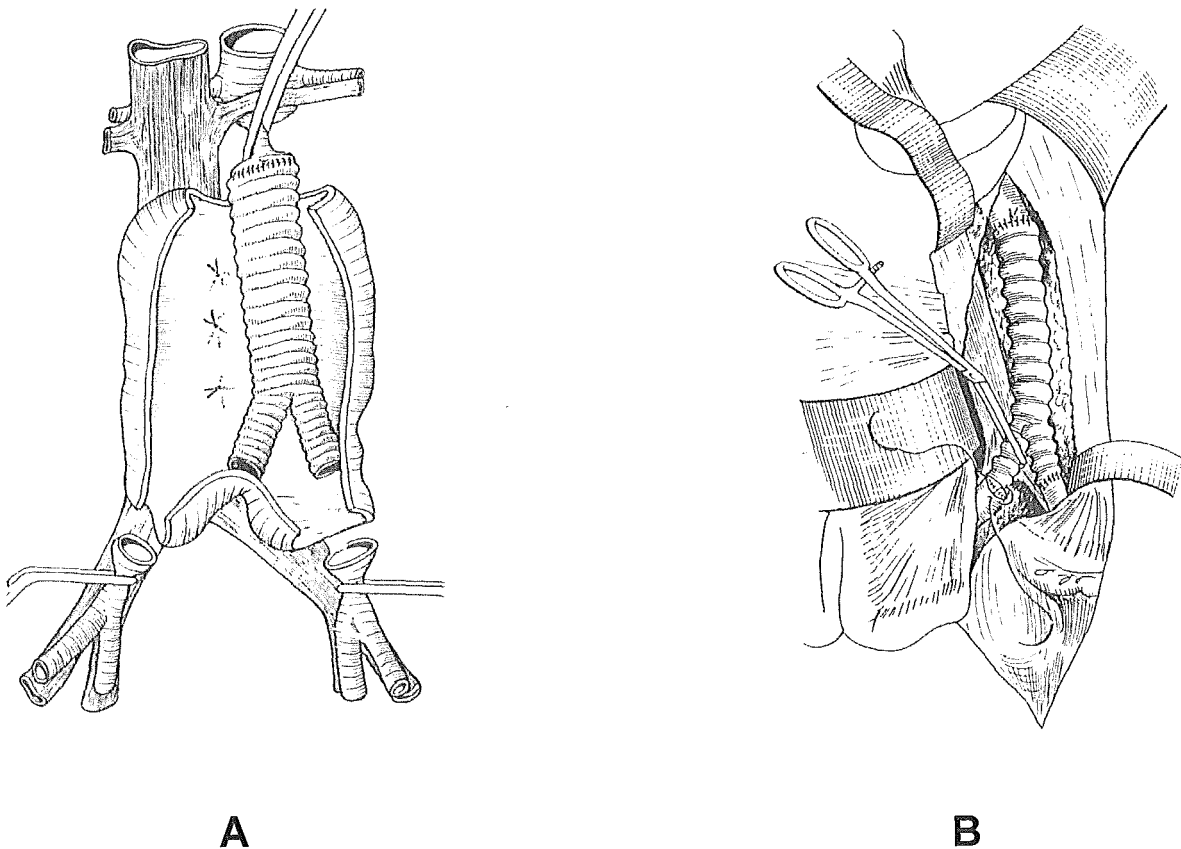


Figure 28.

- A : Cure d'anévrysme selon de Bakey. Le sac anévrysmal, laissé en place, est refermé sur la prothèse.
 B : Cure d'anévrysme classique. L'aorte est séparée de la veine cave, puis réséquée.

D'après Sautot et Mouret⁴⁴⁶

Diverses comorbidités préopératoires influencent négativement la mortalité post-opératoire : la maladie coronarienne, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle⁴⁴⁷⁻⁴⁵⁵, une anamnèse de maladie cérébrovasculaire⁴⁵⁶, l'insuffisance rénale^{427, 447, 451, 455-460}, l'insuffisance respiratoire^{427, 450, 451, 455, 456}, l'âge du patient^{427, 455, 457} et le sexe féminin^{455, 461}

Tableau 9. Facteurs de risque indépendants de mortalité post-opératoire après cure élective d'AAA⁴⁵⁵.

Facteur de risque	Odds ratio	95% CI
Créatinine >160µmol/l (>1,8 mg/dl)	3.3	1.5-7.5
Insuffisance cardiaque congestive	2.3	1.1-5.2
Signes d'ischémie à l'ECG	2.2	1.0-5.1
Insuffisance respiratoire	1.9	1.0-3.8
Age avancé (par décennie)	1.5	1.2-1.8
Sexe féminin	1.5	0.7-3.0

L'évaluation préopératoire du patient a donc pour but non seulement de poser l'indication opératoire, mais aussi de détecter et de corriger ces facteurs de risque. Cette évaluation comprend l'évaluation des fonctions cardiaque, pulmonaire et rénale. La fonction coronarienne est estimée par ergométrie, échocardiographie d'effort ou scintigraphie myocardique d'effort. La nécessité d'effectuer d'emblée une coronarographie est controversée. Bien que certains auteurs la recommandent pour tout patient présentant une coronaropathie symptomatique et préconisent la revascularisation myocardique avant l'opération de l'aorte^{462, 463}, d'autres réservent cet examen à des patients dont la symptomatologie atteste d'une obstruction sévère des artères coronaires^{464, 465}. Batt *et al.*⁴⁵⁷ montrent dans leurs travaux que malgré une indication sélective à la coronarographie, la mortalité à long terme d'origine cardiaque est comparable à celle enregistrée dans des séries où cet examen est effectué d'emblée. Il apparaît donc raisonnable de considérer l'indication à une coronarographie et à une revascularisation myocardique sur la base des autres examens de la fonction cardiaque, en conjonction avec une consultation spécialisée de cardiologie^{466, 467}. L'évaluation de la fonction pulmonaire se fait par spirométrie ; une capacité vitale ou un volume expiratoire maximum par seconde inférieurs à 50% de la valeur prédite peuvent constituer une contre-indication à l'intervention. Enfin, un dosage de la créatinine sérique permet l'estimation de la fonction rénale ; des valeurs supérieures à 160 $\mu\text{mol/l}$ représentent un risque opératoire augmenté et devraient être si possible corrigées.

La cure chirurgicale élective de l'anévrysme de l'aorte abdominale est une opération bien maîtrisée. En association avec l'amélioration de la qualité des soins pré- et postopératoires, les progrès techniques dans le domaine chirurgical et anesthésiologique ont permis de diminuer la mortalité opératoire de 20% à 4% depuis 1951, année de la première cure d'anévrysme effectuée à Paris par Dubost³⁸⁸. Outre l'influence des différents facteurs de risque préopératoires, la mortalité dépend également de caractéristiques propres à l'intervention : Sasaki *et al.*⁴⁵⁰ rapportent que la durée de l'opération et le volume des pertes sanguines sont significativement corrélés au développement de complications postopératoires fatales. L'expérience du chirurgien est également déterminante, les chirurgiens les plus expérimentés ainsi que les chirurgiens opérant dans les grands centres obtenant en moyenne de meilleurs résultats^{468, 469}. Le tableau 9 résume les taux de mortalité périopératoire rapportés dans différentes grandes études.

Tableau 8. Taux de mortalité après cure chirurgicale élective d'anévrisme de l'aorte abdominale.

Référence	Année	Durée étude	Nbre patients	Nbre décès	Mortalité (%)
Crawford ⁴⁵⁴	1981	1955-80	860	41	4,8
McCabe ⁴⁷⁰	1981	1972-77	364	9	5,5
Diehl ⁴⁷¹	1983	1974-78	350	18	5,1
Hertzer ⁴⁶⁸	1984	1978-81	840	55	6,5
Donaldson ⁴⁷²	1985	1972-83	476	24	5,0
Reigel ⁴⁶⁵	1987	1980-85	499	14	2,8
Green ⁴⁷³	1989	1983-87	379	8	2,1
Johnston ¹⁸¹	1989	1986	666	32	4,8
Leather ⁴⁷⁴	1989	-	299	11	3,7
Sicard ⁴⁷⁵	1989	1983-88	213	3	1,4
Golden ⁴⁶⁴	1990	1973-89	500	8	1,6
AbuRahma ⁴⁷⁶	1991	1983-87	332	12	3,6
UK small aneurysm trial ⁸⁶	1998	1991-1995	563	32	5,8
Lederle ⁴⁷⁷	2002	1992-2000	569	15	2,7

Le score de Glasgow de l'anévrisme a été développé dans le but d'estimer le risque individuel d'une cure chirurgicale élective d'anévrisme en fonction des comorbidités du patient⁴⁷⁸. Une version simplifiée du score, utilisable au lit du malade a été testée sur une cohorte de 1911 patients, avec évaluation post-opératoire du taux de mortalité à 30 jours, du taux de complications graves, du taux de complications cardiaques et du taux de séjour prolongé aux soins intensifs (>5 jours)⁴⁷⁹. Le score se calcule comme suit : (âge en années) + (7 points si maladie cardiaque) + (10 points si maladie cérébrovasculaire) + (14 points si dysfonction rénale). La maladie cardiaque regroupe les antécédents d'infarctus du myocarde et la présence d'un angor ; la maladie cérébrovasculaire est retenue en cas d'antécédent d'AVC ou d'AIT ; la dysfonction rénale consiste en une insuffisance rénale aiguë ou chronique avec urée supérieure à 20 mmol/l ou créatinine sérique supérieure à 150 µmol/l. L'analyse multivariée montre que le score, malgré sa simplicité, est un bon témoin du pronostic post-opératoire. Un score supérieur à 76 détecte les patients à risque augmenté de mortalité (9% vs. 3%), de complications graves (31% vs. 15%), de complications cardiaques (12% vs. 4%) et de séjour prolongé aux soins intensifs (12% vs. 6%). Les auteurs suggèrent que pour les patients présentant un risque de mortalité post-opératoire supérieur à 10% (ce qui

correspond à score de Glasgow supérieur à 78), la possibilité d'un traitement conservateur devrait être envisagée, surtout si la taille de l'anévrisme est inférieure à 7 cm⁴⁷⁹.

Les complications précoces de la cure d'anévrisme élective comprennent les troubles cardiovasculaires (arythmie, ischémie ou insuffisance cardiaque) dans 1,2 à 15% des cas, l'insuffisance respiratoire (8-14,5%), l'insuffisance rénale (1,2-6%), les hémorragies internes (4%), les embolies périphériques (3%), les infections de plaie (2%), et l'insuffisance hépatique (1,8%)^{181, 426}. La colite ischémique et les accidents vasculaires cérébraux sont des complications sensiblement plus rares. Toutes ces complications sont associées à une augmentation du risque de décès postopératoire. Une lésion ischémique de la moelle épinière est une complication grave, survenant dans moins de 1% des cas à la suite d'une cure chirurgicale d'anévrisme de l'aorte abdominale ; sa fréquence est de plus de 10% lors des opérations de la partie supra-diaphragmatique de l'aorte, comme par exemple la cure d'un anévrisme thoraco-abdominal⁴⁸⁰. L'artère d'Adamkiewicz fournit la majeure partie du débit sanguin de l'artère spinale antérieure. Koshino *et al.*⁴⁸¹ montrent que l'artère d'Adamkiewicz, dont la localisation est très variable, prend naissance dans 70% des cas à partir des artères intercostales ou lombaires gauches, le plus souvent au niveau de Th8-L1 ; ils recommandent donc de préserver au maximum ces artères, quel que soit leur calibre, durant l'opération afin de réduire au maximum le risque de compromission de la vascularisation spinale. La pancréatite aiguë est également une complication décrite de la chirurgie aortique. Dans une étude rétrospective sur la base d'autopsies, Warshaw et O'Hara⁴⁸² montrent que parmi 95 patients décédés suite à une cure d'anévrisme, 29% des patients opérés pour rupture d'anévrisme et 12% des patients opérés électivement présentaient une pancréatite aiguë.

Le taux de mortalité postopératoire après cure chirurgicale pour rupture d'anévrisme contraste grandement avec celui de l'opération élective. Compris entre 31 et 61%, avec une moyenne de 49%^{99, 354, 360-362, 388}, ce taux est 12 fois plus élevé que celui de l'opération élective. Lindsay *et al.*⁴⁸³ montrent que la rupture d'anévrisme induit l'activation de la fonction oxydative des phagocytes, phénomène qui ne se retrouve pas parmi les patients admis pour une intervention élective. L'activation des phagocytes est un déterminant critique de la réponse inflammatoire systémique observée chez les

patients présentant une rupture d'anévrisme et pourrait être responsable de l'incidence élevée de défaillances multi-organiques et de décès dans ce groupe de patients. Bauer *et al.*⁴⁸⁴ montrent que certaines caractéristiques de l'intervention influencent le taux de mortalité postopératoire. La durée de clampage de l'aorte constitue le facteur le plus significativement associé à la mortalité postopératoire, les autres facteurs étant la survenue d'un choc peropératoire et le clampage de l'aorte supra-rénale. Enfin, Basnyat *et al.*⁹⁹ montrent que l'expérience du chirurgien influence la mortalité postopératoire : les chirurgiens vasculaires, qui acceptent d'opérer le 89% des patients se présentant en vie à l'hôpital avec une rupture d'anévrisme, obtiennent un taux de mortalité de 61%, tandis que les chirurgiens généraux, qui ne jugent opérable que le 36% des patients porteurs d'un anévrisme rompu, atteignent des taux de mortalité opératoire de 69%.

Cinq paramètres pré-opératoires décrits par Hardman *et al.*⁴⁸⁵ sont indépendamment associés à une augmentation de la mortalité post-opératoire : l'âge supérieur à 76 ans, des signes d'ischémie myocardique à l'ECG, une hémoglobine inférieure à 90 g/l, une créatinine sérique supérieure à 190 $\mu\text{mol/l}$, et une perte de connaissance après l'admission à l'hôpital. Dans leur série initiale, Hardman *et al.* suggèrent qu'en présence d'au moins trois de ces facteurs de risque, la mortalité postopératoire atteint 100%, rendant toute tentative de traitement chirurgical inutile. Cette hypothèse a été validée prospectivement sur une série de 100 patients admis pour rupture d'anévrisme⁴⁸⁶. Dans cette série, l'ECG, la valeur d'hémoglobine et de créatinine étaient disponibles dans respectivement 94%, 81% et 69% des cas au moment de prendre la décision opératoire, permettant d'effectuer un score complet chez 68 patients et partiel chez les 32 patients restants. La mortalité globale était de 47%, et respectivement 8%, 24%, 55% et 100% en présence de zéro, 1, 2 ou 3 facteurs de risque. Les auteurs confirment donc que le score de Hardman est un outil simple et utilisable dans l'urgence, permettant d'identifier de façon fiable les patients qui ne survivraient pas à une cure chirurgicale de rupture d'anévrisme.

Bauer *et al.*⁴⁸⁴ détaillent la liste des complications précoces d'une opération pour rupture d'anévrisme. L'insuffisance cardiaque survient dans 35% des cas ; une coronaropathie préexistante, la perte de sang durant l'intervention, un clampage de l'aorte supra-rénale et le développement d'un choc durant l'opération sont les facteurs prédictifs significatifs de cette complication. Dans 18% des cas, on observe une insuffisance respiratoire nécessitant une assistance ventilatoire ; cette complication est

favorisée par une longue durée du clampage aortique et la présence d'une pneumopathie chronique préexistante. L'insuffisance rénale survient dans 29% des cas ; elle est corrélée à la durée du clampage aortique, à l'existence d'une insuffisance rénale préalable, à un clampage aortique supra-rénal, au développement d'un choc peropératoire et à l'âge du patient. La colite ischémique est retrouvée dans 9% des cas ; elle est liée à un clampage supra-rénal de l'aorte et à la durée de l'opération. Le sepsis, dernière complication majeure, s'observe dans 18% des cas ; sa survenue est favorisée par une ventilation assistée de longue durée, par le recours à la dialyse et par la révision chirurgicale pour hémorragie postopératoire. La survenue de telles complications influence significativement la mortalité postopératoire.

Les complications tardives de l'opération sont l'infection de la prothèse, la fistule aorto-entérique, l'occlusion de la prothèse et la formation de pseudo-anévrismes au niveau des anastomoses ; elles surviennent en moyenne entre 3 et 5 ans après l'intervention⁸⁴. L'infection de prothèse est une complication mortelle dans 45% des cas⁴⁸⁷ ; si l'infection est distale, au niveau inguinal, le traitement peut se limiter à un débridement chirurgical et à une antibiothérapie, mais si l'infection gagne la cavité abdominale, la prothèse doit être réséquée⁸⁴. La fistule aorto-entérique est une complication rare, mais mortelle. Elle est le plus souvent associée à une infection de prothèse. Deux tiers des patients présentent une hémorragie digestive haute ou basse, et le tiers restant ne présente que des symptômes d'infection. Le traitement consiste en un pontage extra-anatomique après résection de la greffe⁴⁸⁷. Le pseudo-anévrisme anastomotique est une complication tardive, rencontrée en moyenne 6,2 ans après l'opération⁴⁸⁸ chez 5% des patients porteurs d'une prothèse vasculaire⁴⁸⁹. Il peut se rompre ou occasionner des embolies périphériques ou une thrombose de la prothèse ; il peut également exercer un effet de masse sur les anses intestinales adjacentes et les uretères⁴⁹⁰. Son origine est controversée. Les pseudo-anévrismes asymptomatiques de plus de 2 cm de diamètre ainsi que tous les pseudo-anévrismes symptomatiques doivent être réséqués⁴⁸⁸. Au total, les complications tardives sont responsables de 2% supplémentaires de mortalité postopératoire³⁸⁸.

Après revue de différentes études, Ernst³⁸⁸ montre que la survie moyenne après une cure chirurgicale d'anévrisme de l'aorte abdominale est de 92% à 1 an, de 67% à 5 ans et de 40% à 10 ans. Plus récemment, Batt *et al.*⁴⁵⁷ confirment ces résultats en

enregistrant une survie de 71,6% à 5 ans et de 38,1% à 9 ans. De même, Komori *et al.*⁴²⁷ rapportent des taux de survie de 83,1% à 3 ans, 71,0% à 5 ans et 51,8% à 10 ans. Même si ces taux sont meilleurs que ceux enregistrés dans un collectif de patients non-opérés, ils restent inférieurs à ceux de la population générale (après correction de l'âge et du sexe) où le taux de survie est de 91,0% à 3 ans, 84,1% à 5 ans et 64,7% à 10 ans. Les causes de décès à long terme des patients opérés ont également été étudiées : dans 30% des cas, le décès est lié à un cancer, et dans 30 autres pour-cent, il est d'origine cardiaque⁴⁵⁷. Les autres causes fréquentes de décès sont des causes pulmonaires ou rénales, la rupture d'anévrismes thoraciques ou iliaques et l'accident vasculaire cérébral^{427, 457}.

2.2.8.2. Traitement endovasculaire

Le traitement endovasculaire de l'anévrisme de l'aorte abdominale, développé à partir de 1991, permet d'exclure le sac anévrysmal de la circulation artérielle en fixant une prothèse à l'intérieur de la lumière aortique. Il s'agit d'une technique minimale invasive et non pas simplement percutanée, requérant une dissection et une artériotomie de l'artère iliaque ou fémorale⁴⁹¹. L'exclusion du flux sanguin permet une rétraction progressive du sac anévrysmal et réduit le risque de rupture. L'objectif de cette technique est de réduire le risque de rupture de l'anévrisme tout en évitant les complications associées à une cure chirurgicale conventionnelle. Actuellement, deux types de prothèses sont utilisés couramment : la prothèse aorto-bi-iliaque, composée de deux éléments à assembler, et la prothèse aorto-uni-iliaque, qui nécessite l'occlusion de l'une des artères iliaques et la confection d'un pontage fémoro-fémoral ; la prothèse tubulaire aorto-aortique a été largement abandonnée en raison d'un risque élevé d'échec d'exclusion de l'anévrisme ainsi que d'un risque inacceptable de rupture d'anévrisme⁴³¹ (Figure 29)⁴⁹¹. La prothèse est fixée à l'aorte par des stents placés à ses extrémités proximale et distale, qui la plaquent contre un segment non-dilaté de la paroi ; le plus souvent, le système de fixation est directement inclus dans la prothèse⁴⁹²⁻

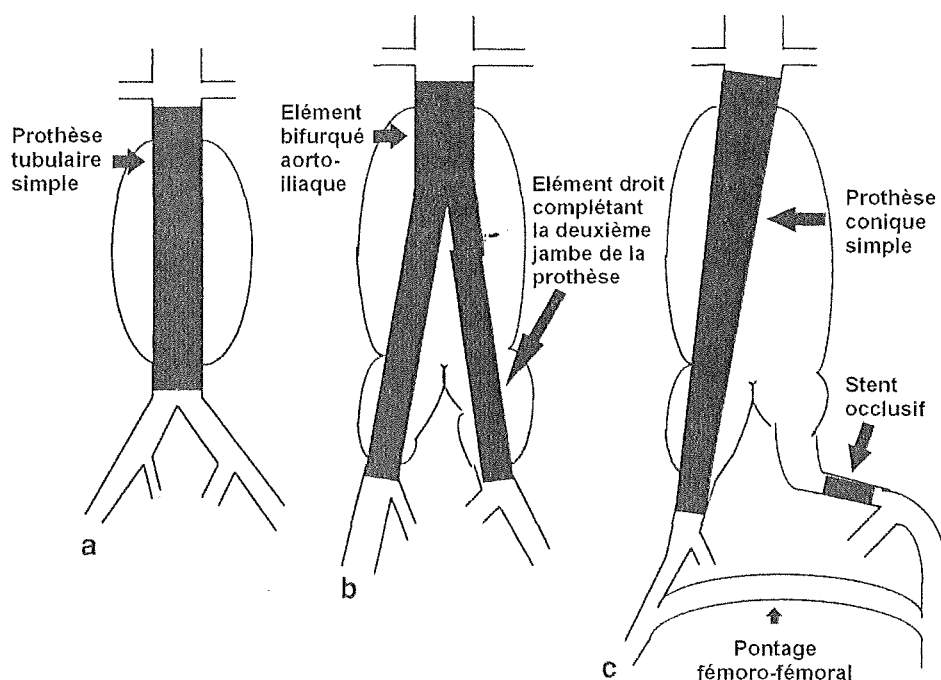


Figure 29.

Représentation des trois types principaux de prothèses aortiques endovasculaires.

- a. prothèse tubulaire aorto-aortique.
- b. prothèse aorto-bi-iliaque en deux éléments
- c. prothèse aorto-uni-iliaque avec occlusion de l'artère iliaque controlatérale et pontage fémoro-fémoral

d'après Woodburn *et al.*⁴⁹¹

L'insertion d'une endoprothèse requiert une anatomie favorable de l'anévrisme : le col proximal de l'anévrisme doit se trouver au minimum à 15 mm en dessous des artères rénales et son diamètre ne doit pas dépasser 26 mm⁵⁰⁷. De plus, les artères iliaques doivent avoir un calibre suffisant (7 à 9 mm de diamètre au minimum) pour permettre le passage de l'introducteur dans l'aorte. Le tableau 9 résume les contre-indications absolues et relatives à la pose d'une prothèse endovasculaire. En respectant ces limitations, 50% environ des patients porteurs d'anévrisme de l'aorte abdominale pourraient bénéficier d'un traitement endovasculaire. Chez la femme toutefois, la morphologie de l'anévrisme de l'aorte abdominale et surtout le diamètre insuffisant des artères iliaques excluent l'utilisation d'une technique endovasculaire pour une majorité d'entre elles

Tableau 9. Caractéristiques morphologiques défavorables au traitement endovasculaire d'un anévrisme de l'aorte abdominale.

Extension de l'anévrisme à l'origine des artères rénales

Longueur du col aortique proximal infrarénal <15 mm

Diamètre aortique au niveau du col proximal >26 mm

Diamètre des artères iliaques communes <9 mm

Longueur des artères iliaques communes <25 mm

Diamètre des artères iliaques communes et externes >14 mm

Longueur du col aortique distal <10 mm (pour prothèses aorto-aortiques)

Présence d'un thrombus dans la lumière ou au niveau du col aortique

Angulation des artères iliaques >90°

Angulation du col aortique proximal >60°

Les critères en caractères gras représentent les contre-indications absolues au traitement endovasculaire.

D'après Woodburn et al.⁴⁹¹

Après la pose de la prothèse endovasculaire, on observe une régression du diamètre du sac anévrysmal⁵⁰⁸⁻⁵¹⁰ et une diminution de l'amplitude des mouvements de la paroi aortique causés par l'onde de pouls⁵⁰⁹. Malina *et al.*⁵⁰⁹ observent que le processus de réduction du diamètre aortique ralentit au cours de la deuxième année suivant la pose de la prothèse, et que le diamètre reste ensuite grossièrement stable ; sur une période de deux ans, les anévrismes régressent en moyenne de 8 mm, mais leur diamètre reste élevé, à 4,3 cm en moyenne. Contrairement au diamètre aortique, qui diminue progressivement et lentement, l'amplitude des mouvements pariétaux diminue de 70% immédiatement après l'intervention puis reste stable. La diminution de la taille de l'anévrisme semble donc plutôt résulter du progressif remodelage du thrombus pariétal que de la rétraction élastique du sac aortique (Figure 30).

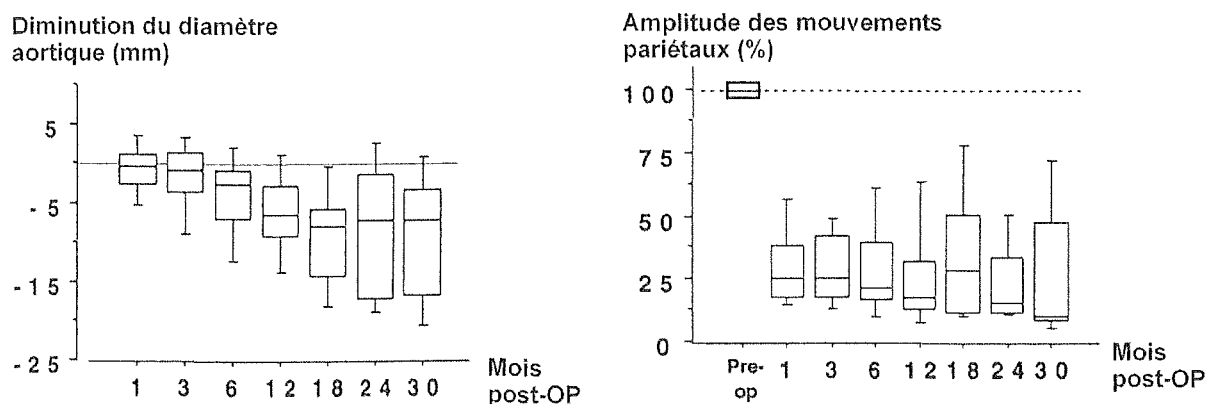


Figure 30.

Modifications morphologiques du sac anévrysmal après exclusion complète de l'anévrysme par voie endovasculaire.
 En haut : Modifications du diamètre aortique. La réduction du diamètre est progressive et semble cesser après 18 mois ; elle vaut en moyenne 8 mm. (les crochets indiquent les percentiles 10 et 90).
 En bas : Modifications des mouvements de la paroi aortique occasionnés par l'onde de pouls (pourcentage de la valeur préopératoire). On observe une réduction significative à un mois, puis cette valeur reste stable durant tout le suivi.

D'après Malina *et al.*⁵⁰⁹

La première cure endovasculaire d'anévrysme de l'aorte abdominale a été rapportée en 1991^{492, 493}. L'avantage présumé de cette technique est son caractère peu invasif qui pourrait diminuer la mortalité postopératoire chez les patients à risque. De fait, la mortalité précoce varie entre 0,6 et 6% après un traitement endovasculaire^{491, 501, 511-517}. Plusieurs études ont directement comparé les taux de mortalité - précoce et à long terme- des deux méthodes et n'ont enregistré aucune différence significative⁵¹⁸⁻⁵²². Au contraire, en cas d'échec de procédure endovasculaire, la conversion de l'intervention en cure chirurgicale classique est grevée d'une mortalité plus importante qu'en cas d'attitude d'emblée chirurgicale. Le traitement endovasculaire procure en revanche un avantage certain en terme de morbidité post-opératoire par rapport à l'intervention chirurgicale ouverte. En effet, le traitement endovasculaire ne comporte aucune manipulation intra-péritonéale, et le temps d'obstruction du flux sanguin aortique est fortement réduit⁵²³. L'éviction de la laparotomie semble diminuer le risque de complications respiratoires^{524, 525} et gastro-intestinales⁵²⁶, tandis que la réduction du temps de clampage de l'aorte diminue le risque de complications cardio-vasculaires⁵²⁶, notamment en évitant les lésions oxydatives par ischémie-reperfusion⁵²⁷. Ces effets favorables sur la morbidité post-intervention résultent en une récupération clairement plus rapide qu'après une cure chirurgicale ouverte, avec notamment une réduction du

séjour moyen en unité de soins intensifs (0,1 vs. 1,71 jours) et du séjour hospitalier total (3,9 vs. 10,3 jours). Le temps moyen nécessaire au complet rétablissement est également fortement réduit (11 vs. 47 jours)⁵¹⁹. Ces effets favorables à court terme ont laissé penser que la technique endovasculaire constituait le traitement idéal des patients âgés à haut risque et présentant une anatomie favorable. La prudence reste toutefois de mise étant donné le manque de données concernant la stabilité de ce traitement à long terme.

Brewster *et al.*⁵¹⁹ rapportent que la fréquence de survenue des complications précoces est comparable après un traitement endovasculaire ou chirurgical. Suite à un traitement endovasculaire, les complications sont plus fréquemment (90%) locales ou d'origine vasculaire, tandis que les complications systémiques -cardiaques, pulmonaires gastro-intestinales, rénales ou neurologiques- sont le plus souvent (82%) associées à un traitement chirurgical. Certaines complications sont spécifiques au traitement endovasculaire. Le « syndrome post-implantation » est une complication systémique qui consiste en une sensibilité à la palpation abdominale, une fièvre d'origine indéterminée de résolution spontanée et la présence de symptômes grippaux^{491, 514, 528}. Son incidence est variable selon les études, mais s'élève en moyenne à 19%⁴⁹¹. L'origine de ce syndrome n'est pas clairement déterminée, mais Hayoz *et al.*⁵²⁸ suggèrent que la prothèse vasculaire ou l'un de ses composants induit *in vivo* une activation des neutrophiles avec production de cytokines que l'on mesure en quantités élevées dans le plasma des patients un jour après l'intervention.

Les complications locales spécifiques comprennent principalement les complications au niveau de la plaie inguinale, les lésions artérielles (iliaques ou fémorales) liées au diamètre important de l'introducteur de la prothèse, et l'ischémie d'un membre par occlusion vasculaire⁵¹⁹. Des complications thrombo-emboliques ont été rapportées, fatales dans plusieurs cas^{498, 529}. L'incidence de telles complications après un traitement endovasculaire est inférieure à celle rapportée suite à un traitement chirurgical¹⁸¹.

L'endofuite est définie comme la persistance d'un flux sanguin hors de la lumière de la prothèse, mais à l'intérieur du sac aortique ou des vaisseaux adjacents^{530, 531} ; il s'agit d'une complication locale spécifique à la cure endovasculaire de l'anévrisme, résultant en général d'une mauvaise adaptation de la prothèse à l'anatomie de l'aorte. La fréquence de cette complication varie entre 8 et 44%⁵³², mais vaut en moyenne 24%

(17% d'endofuites immédiates et 7% d'endofuites tardives)⁵³³. Les endofuites immédiates sont celles mises en évidence lors de la première imagerie post-implantation, tandis que les endofuites tardives sont détectées lors de contrôles ultérieurs. Les endofuites se répartissent en quatre catégories selon leur physiopathologie. Les endofuites de type I représentent la persistance d'un flux sanguin de la lumière aortique vers le sac anévrysmal au niveau des points d'ancrage - proximal ou distal- de la prothèse. Les endofuites de type II résultent d'un flux sanguin rétrograde des branches de l'aorte - principalement les artères lombaires et l'artère mésentérique inférieure - vers le sac anévrysmal ; il s'agit du type d'endofuite le plus fréquent. Les endofuites de type III partagent la même physiopathologie que celles de type I mais la fuite se situe à la jonction des deux éléments d'une endoprothèse composite. Les endofuites de type IV sont liées à la porosité de la prothèse elle-même. Le terme d'endotension (ou endofuite de type V) est réservé à la situation où la pression dans le sac anévrysmal ne s'abaisse pas après mise en place d'une endoprothèse, sans qu'une endofuite ne soit visualisée à l'imagerie⁵³⁴. Malina *et al.*⁵⁰⁹ montrent qu'en présence d'une endofuite, le diamètre du sac aortique a tendance à ne pas se réduire et les mouvements de la paroi aortique causés par l'onde de pouls sont d'environ 50% plus importants qu'en l'absence de fuite, suggérant un risque accru de progression de la taille de l'anévrysme. Après traitement endovasculaire, 5% des anévrysmes de l'aorte abdominale progressent et 0,8% se rompent mais le rôle de l'endofuite dans cette évolution reste toutefois controversé⁵³⁵⁻⁵³⁹, plusieurs études ayant montré que la corrélation entre la présence d'une endofuite et une évolution défavorable était faible. Ainsi, les endofuites de type II, les plus communes, ne sont que rarement associées à des complications évolutives⁵⁴⁰⁻⁵⁴³ et ne requièrent un traitement que si elles sont associées à la poursuite de l'expansion de l'anévrysme⁵⁴⁴. Les endofuites de type I et III sont par contre plus fréquemment associées à la progression ou à la rupture de l'anévrysme et nécessitent un traitement dans tous les cas.^{535, 542, 545, 546} Faries *et al.*⁵⁴⁵ montrent que le traitement de l'endofuite peut se faire par voie endovasculaire dans la plupart des cas (93%), l'intervention chirurgicale étant réservée aux cas où l'anatomie vasculaire ne permet pas le placement d'une nouvelle prothèse endovasculaire. Dans leur série, les endofuites de type I et III ont été traitées en première intention par mise en place d'une nouvelle endoprothèse prolongeant l'endoprothèse initiale, tandis que les endofuites de type II ont été traitées par embolisation des vaisseaux issus de l'aorte.

Le taux de succès immédiat de la procédure est bon (98% pour le placement de prothèses de prolongation et 87% pour les procédures d'embolisation), et l'on observe après traitement une diminution du diamètre de l'anévrisme dans 38% des cas, une stabilisation dans 58% des cas et une augmentation du diamètre dans 4% des cas. La mortalité de la procédure était nulle.

Malgré l'efficacité initiale du traitement endovasculaire, les patients porteurs d'une endoprothèse doivent se soumettre à un suivi régulier, une complication par endofuite pouvant survenir à n'importe quel moment après la pose de l'endoprothèse. Le risque d'une telle complication est élevé, estimé à 10% par an⁵⁴⁷, c'est-à-dire bien plus qu'après une cure chirurgicale conventionnelle de l'anévrisme, où le taux de réintervention pour complication s'élève à moins de 2% à 5 ans^{548, 549}. En effet, les études de suivi à moyen terme montrent que des endofuites tardives peuvent résulter de la dilatation du site de fixation proximal ou distal de la prothèse^{508, 530, 550, 551} ou de la migration de la prothèse^{497, 552, 553}. Même si la majorité des complications se traite efficacement par voie endovasculaire, le recours à un traitement chirurgical conventionnel s'élève à 1 à 2% par an⁵⁵⁴. Un tel traitement est le plus souvent requis pour progression du diamètre aortique, migration de la prothèse, altération de la prothèse, infection ou rupture d'anévrisme. Le traitement chirurgical présente dans ce contexte une mortalité augmentée en raison de la nécessité d'un clampage aortique suprarénal et d'une dissection extensive de la loge aortique^{555, 556}.

Le traitement endovasculaire de l'anévrisme de l'aorte abdominale est une alternative prometteuse à la cure chirurgicale classique. Toutefois, l'efficacité à long terme de ce traitement n'est pas connue et le problème de l'endofuite n'a pas trouvé de solution définitive à ce jour. Dans ces conditions, le traitement endovasculaire ne devrait être envisagé que chez les patients présentant un risque chirurgical élevé ou refusant une cure ouverte de leur anévrisme.

2.2.8.3. Traitements pharmacologiques

Le traitement des petits anévrysmes est en principe conservateur car leur risque de rupture est faible (cf. chapitre suivant : indications opératoires). Leur évolution naturelle consiste toutefois en l'augmentation progressive de leur diamètre, de sorte que plus de 60% des petits anévrysmes vont, à terme, atteindre les critères d'une intervention chirurgicale^{86, 477}. L'objectif d'un traitement médicamenteux est de ralentir la croissance des petits anévrysmes et d'éviter une sanction chirurgicale (Figure 31). Même si actuellement aucun traitement n'a fait ses preuves, des cibles thérapeutiques nouvelles sont proposées au fur et à mesure des progrès dans la compréhension de la pathogenèse de l'anévrysme de l'aorte abdominale. Les trois grandes approches du traitement pharmacologique de l'anévrysme sont le traitement de l'hypertension, la réduction de l'activité des métalloprotéinases et les traitements anti-inflammatoires⁵⁵⁷.

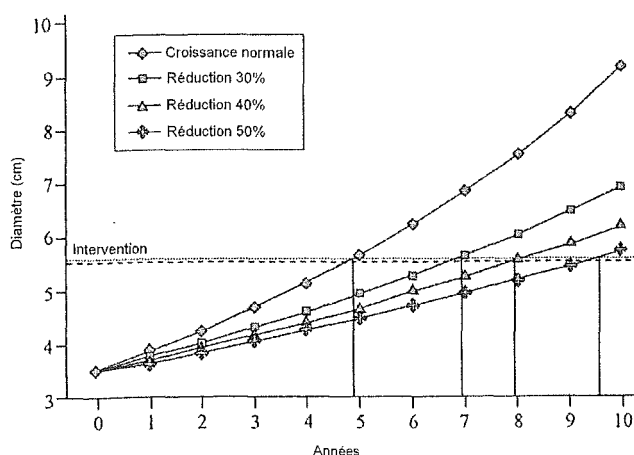


Figure 31.

Impact, en terme de pronostic à long terme, d'une inhibition de la croissance de l'anévrysme de 30%, 40% et 50%. Le taux de croissance index est de 10% par an.

D'après Prall *et al.*⁵⁵⁸

Les β -bloqueurs ont une place reconnue dans le traitement de la dissection aortique⁵⁵⁹. Un effet bénéfique de ces médicaments sur la progression de l'anévrysme de l'aorte abdominale a été rapporté dans deux modèles animaux^{560, 561}. Le propranolol diminue la fréquence cardiaque et la vitesse d'élévation de la pression artérielle en systole (dP/dt); à haute dose, le propranolol n'entraîne aucune autre modification hémodynamique, mais induit au niveau de la paroi aortique une augmentation de la

résistance à la distension, qui est en partie due à une augmentation du nombre de liaisons intermoléculaires du collagène⁵⁶². Parallèlement, dans un modèle murin d'anévrisme, un traitement au propranolol engendre une diminution de la solubilité du tissu conjonctif dermique, une augmentation de la quantité de collagène et d'élastine cutanés, suggérant un effet direct de ce médicament sur le métabolisme du tissu conjonctif⁵⁶³. Dans un autre modèle murin, le propranolol diminue la taille des anévrysmes, indépendamment de la dose, et par un mécanisme différent d'une simple réduction de la tension artérielle⁵⁶⁴. Dans une petite étude rétrospective de 27 patients non-opérés, porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale, 12 patients reçoivent un traitement de β -bloqueurs. Parmi eux, on enregistre une croissance du diamètre aortique de 1,7 mm par an, contre 4,4 mm par an dans le groupe contrôle, la différence n'étant pas significative⁵⁶⁵. Une autre petite étude⁵⁶⁶ rapporte des taux de croissance du diamètre aortique de 3,0 mm par an dans le groupe traité aux β -bloqueurs et de 4,4 mm par an dans le groupe contrôle (différence non-significative). Les auteurs montrent toutefois que dans le groupe de patients porteurs d'un anévrisme d'un diamètre de 5 cm ou plus, le taux de croissance du diamètre aortique est significativement réduit en cas de traitement aux β -bloqueurs. Une étude randomisée sur l'efficacité du propranolol dans la prévention de la progression de l'anévrisme de l'aorte abdominale a été conduite avec un collectif de 70 patients atteints du syndrome de Marfan⁵⁶⁷. Il apparaît que les patients traités au propranolol ont des taux de croissance aortiques inférieurs à ceux du groupe non-traité, et que le traitement aux β -bloqueurs réduit le recours à la chirurgie.

Trois études prospectives randomisées ont évalué l'effet du propranolol sur la progression de l'anévrisme et le recours à la chirurgie. Dans la première, 54 hommes porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale de 3,0 à 4,9 cm de diamètre ont reçu un traitement de 40 mg de propranolol deux fois par jour ou un placebo, et ont été surveillés durant deux ans⁵⁶⁸. Il n'y avait aucune différence de croissance annuelle moyenne de l'anévrisme dans les deux groupes en considérant l'analyse en intention de traitement. Le recours à la chirurgie n'a également pas été réduit par le traitement médicamenteux. Les résultats médiocres de ce traitement sont à mettre en partie en relation avec la mauvaise tolérance du médicament, 60% des patients du bras « propranolol » ayant dû quitter l'étude en raison de la survenue d'effets secondaires, principalement de dyspnée. L'étude de Wilmink *et al.*⁵⁶⁹ analyse un collectif de 477

patients porteurs d'anévrisme d'un diamètre entre 3,0 et 4,5 cm. Le collectif est randomisé pour recevoir soit 40 mg de propranolol, soit un placebo. A nouveau, la vitesse de croissance, très faible dans les deux groupes, n'était pas significativement affectée par le traitement de propranolol. La dernière étude⁵⁷⁰ a suivi pendant 2,5 ans un collectif de 548 patients porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale de 3,0 à 5,0 cm, randomisé pour recevoir un traitement de propranolol (doses progressives jusqu'à 120 mg/j en fonction de la tolérance) ou un placebo. L'étude n'a pas montré d'effet significatif du propranolol sur la croissance de l'anévrisme, et ce même si seul le sous-groupe ayant supporté le traitement est considéré. En effet, dans cette étude, la tolérance du bêta-bloqueur était faible, 42% ayant dû interrompre leur traitement (contre 26% dans le groupe placebo, différence significative). On observait toutefois une tendance, à la limite du significatif, à une légère baisse du recours à la chirurgie chez les patients traités. Globalement, l'absence d'effet clair du propranolol sur la croissance de l'anévrisme dans ces trois études, ainsi que son impact négatif sur la qualité de vie suggère que ce médicament ne devrait pas être considéré comme un traitement de routine visant à réduire la croissance de l'anévrisme.

Les progrès dans la compréhension de la pathogenèse de l'anévrisme de l'aorte abdominale ont souligné le rôle important de la protéolyse. Les MMP, dont on mesure des concentrations élevées au sein de la paroi aortique anévrysmale, constituent une cible intéressante pour un traitement médicamenteux. Les tétracyclines, antibiotiques connus de longue date, exercent un effet inhibiteur sur les MMP⁵⁷¹. Dans un modèle d'anévrisme chez le rat, Petrinc et al. montrent qu'un traitement à la doxycycline inhibe le développement d'anévrysmes expérimentaux in vivo. Ils décrivent, à l'examen microscopique, une préservation de l'architecture de l'élastine aortique et une suppression de la production de MMP-9 chez les animaux traités ; ils rapportent toutefois que le traitement à la doxycycline n'a aucune influence sur le développement d'un infiltrat inflammatoire. Le mécanisme d'action de la doxycycline semble donc être un blocage sélectif de l'expression des MMP élastolytiques par les cellules inflammatoires⁵⁷². Sorsa et al.⁵⁷³ montrent de plus que la doxycycline prévient la dégradation de l' α -1 antitrypsine, un inhibiteur naturel d'un grand nombre de protéases. Curci et al.⁵⁷⁴ comparent l'effet de la doxycycline et d'autres tétracyclines modifiées, dépourvues d'effet antibiotique, dans la prévention de la croissance de l'anévrisme. Ils

montrent que les dérivés de tétracyclines sont également en mesure d'empêcher le développement d'un anévrisme chez le rat. L'effet de la doxycycline sur la progression de l'anévrisme semble donc indépendant de son activité antibiotique. Franklin *et al.*⁵⁷⁵ étudient l'effet des tétracyclines sur l'anévrisme de l'aorte abdominale humaine en injectant un bolus intraveineux de ce médicament au moment de l'induction de l'anesthésie précédant la cure chirurgicale de l'anévrisme. L'analyse histologique des pièces opératoires montre que des concentrations significatives de tétracyclines peuvent s'accumuler dans la paroi aortique ; il apparaît de plus qu'à hautes concentrations, ce médicament a un effet important sur l'activité des macrophages en réduisant la production locale de MCP-1. Prall *et al.*⁵⁵⁸ montrent dans un modèle murin que la réduction du taux de croissance de l'anévrisme est proportionnelle au taux circulant de doxycycline et que les taux sanguins nécessaires à cette inhibition correspondent à une dose standard de 100 mg deux fois par jour de doxycycline pour l'homme. Les tétracyclines ont une activité antibiotique contre *C. pneumoniae* ; toutefois, cette activité ne semble pas jouer de rôle important dans la prévention de la progression de l'anévrisme de l'aorte abdominale, aucune étude n'ayant pu prouver que l'infection par le germe vivant jouait un rôle dans la pathogenèse de la maladie^{312, 313, 576}. Une petite étude prospective randomisée en double aveugle concernant un petit collectif de 32 patients traités par 150 mg de doxycycline ou un placebo a montré une réduction significative de la croissance de l'anévrisme à 12 et à 18 mois de traitement⁵⁷⁷. Ces résultats prometteurs nécessitent confirmation par une étude de plus grande envergure, d'autant plus que ces résultats préliminaires ont probablement été biaisés par une distribution inégale des facteurs de risque de progression dans les deux groupes étudiés (18% des patients du groupe « doxycycline » étaient fumeurs contre 53% dans le groupe « placebo »)

Au stade expérimental, différentes autres substances inhibitrices des MMP ont été proposées. Bigatel *et al.*⁵⁷⁸ montrent que le batimastat, un inhibiteur spécifique des MMP, réduit significativement la dilatation de l'aorte dans un modèle murin d'anévrisme de l'aorte abdominale ; cette substance n'est pas uniquement efficace en bloquant l'action des protéases, mais elle limite également le développement de la réponse inflammatoire pariétale. Moore *et al.*⁵⁷⁹ évaluent l'efficacité d'un inhibiteur des métalloprotéinases à base d'hydroxamate. Il s'agit d'un antagoniste réversible, interagissant avec l'atome de zinc au niveau du site actif des MMP. Cette substance a

montré son efficacité dans un modèle murin, où elle a permis une réduction significative de la dilatation de l'aorte abdominale. En comparant les performances de cette substance à celles du batimastat, les auteurs rapportent qu'elle réduit plus efficacement la croissance de l'anévrisme (réduction de 53,6%, contre 28% pour le batimastat) et qu'elle est sensiblement plus soluble, ce qui rend possible une administration orale ; elle n'a en revanche aucune influence sur le développement d'un infiltrat inflammatoire. Une approche différente est envisagée par Allaire *et al.*²⁶⁰, qui proposent de transférer le gène du TIMP-1 dans des cellules de la paroi aortique afin de provoquer une surexpression de cet inhibiteur naturel directement au sein de l'anévrisme. Cette approche aurait plusieurs avantages sur les autres traitements pharmacologiques ; en particulier, le TIMP-1 est un inhibiteur spécifique naturel des MMP, et son administration locale réduit le risque d'effets systémiques. Dans leur modèle murin d'anévrisme par xénogreffe, ils démontrent l'efficacité de la surexpression locale de TIMP-1 au niveau aortique dans la prévention de la dilatation anévrismale et de la rupture d'anévrisme.

L'inflammation pariétale est une caractéristique constante de l'anévrisme de l'aorte abdominale et son association à une activité protéolytique augmentée fait d'elle une cible de choix pour un traitement pharmacologique. Dobrin *et al.*²⁹¹ montrent que la prednisolone et la cyclosporine, deux médicaments immunosuppresseurs, diminuent la croissance des anévrysmes dans un modèle expérimental murin. D'autres études ont malheureusement montré qu'un traitement de stéroïdes à long terme accélère la formation de l'anévrisme et s'associe à un taux élevé de rupture^{580, 581}. Ricci *et al.*¹³⁰ montrent qu'un traitement aux anticorps monoclonaux dirigés contre le CD-18, une molécule d'adhésion leucocytaire, limite la croissance de l'anévrisme et induit une diminution du nombre de macrophages infiltrant la paroi aortique. Plus récemment, Hingorani *et al.*²⁹³ montrent qu'une protéine liant le TNF- α et inhibant son activité réduit également la croissance de l'anévrisme. D'autres auteurs suggèrent l'utilisation de substances anti-angiogéniques pour limiter la croissance du diamètre aortique^{136, 137}. On a placé beaucoup d'espoirs dans les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) pour la prévention de la progression des petits anévrysmes. Comme il a été montré que l'expression des MMP par les macrophages est dépendante de la PGE₂, le blocage de la cyclo-oxygénase paraît être un moyen efficace pour enrayer la protéolyse dans la paroi aortique. Cette approche est d'autant plus attractive que les AINS sont des

médicaments d'emploi courant dont les effets secondaires à long terme sont bien connus. Dans un modèle murin, Holmes *et al.*⁵⁸² montrent qu'un traitement à l'indométhacine inhibe significativement la croissance anévrysmale de l'aorte, mais n'empêche pas le développement d'une réaction inflammatoire pariétale. Dans des biopsies d'aortes anévrysmales humaines mises en culture, Franklin *et al.*⁵⁵⁷ montrent qu'en plus d'une inhibition de la production de PGE₂, un traitement à l'indométhacine diminue l'expression des cytokines IL-1 β et IL-6. Dans leurs travaux, Holmes *et al.*²⁶⁷ montrent que l'expression de la PGE₂ dans la paroi de l'anévrysme est contrôlée par l'isoforme inducible de la cyclo-oxygénase, la COX-2. Il semble donc qu'un blocage sélectif de cette isoenzyme pourrait efficacement limiter la croissance de l'anévrysme sans provoquer tous les effets secondaires liés à l'inhibition de la COX-1²⁹². En effet, un traitement à long terme aux AINS classiques n'est pas anodin car il induit de nombreux effets secondaires, parmi lesquels la gastrite, l'ulcère peptique, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la néphrotoxicité. Les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 présentent des effets secondaires minimes par rapport à ceux des AINS classiques chez l'homme⁵⁸³. Néanmoins, la sélectivité de ces substances n'est pas parfaite⁵⁸⁴ ; en effet, l'inhibition sélective de la COX-2 induit une rétention rénale de sodium et de potassium, suggérant que la sélectivité de ces médicaments ne protège pas des effets secondaires rénaux. Le développement à long terme de toute dysfonction rénale doit être particulièrement évitée en présence d'anévrysme de l'aorte abdominale, l'hypertension étant associée à un risque augmenté de rupture et l'insuffisance rénale constituant un facteur de mauvais pronostic en cas d'opération. Dans cette perspective, l'utilisation de routine d'AINS dans la prévention de la croissance de l'anévrysme de l'aorte abdominale ne peut être recommandée.

En conclusion, aucun traitement médicamenteux ne semble réellement efficace pour prévenir la progression des petits anévrysmes. L'inhibition de l'activité des MMP par les tétracyclines ou par d'autres substances telle l'azithromycine⁵⁷⁶ et les statines⁵⁸⁵ est actuellement la voie la plus prometteuse mais nécessite une confirmation de leur efficacité par de grandes études prospectives. Pour les patients porteurs d'anévrysme, un traitement médicamenteux visant à corriger leurs facteurs de risque cardiovasculaires apparaît donc actuellement plus susceptible d'améliorer la survie qu'un traitement visant spécifiquement à ralentir la progression de l'anévrysme.

2.2.9. Indications opératoires et prise en charge des anévrysmes non-opérés

Avant l'ère de l'imagerie par US et CT, la prise en charge de l'anévrysme de l'aorte abdominale était fort simple : les rares anévrysmes détectés étaient souvent de grande taille et leur évolution défavorable avec un taux de rupture important en l'espace de quelques années, justifiant une opération dans tous les cas. La décision d'opérer un patient est actuellement prise de manière individuelle, en mettant en balance le risque de décès lié à l'opération et l'estimation du risque de rupture, et en évaluant le bénéfice de l'intervention sur la survie à long terme⁴⁵⁷. L'estimation du risque individuel de rupture d'un anévrysme de l'aorte abdominale est extrêmement délicate, ce qui explique les nombreuses et différentes recommandations émises à ce jour pour l'opération d'un anévrysme. Scott *et al.*⁴³² admettent comme indication opératoire une croissance annuelle du diamètre de l'anévrysme de 10 mm ou plus. Pour Lobato *et al.*⁴¹⁸, une opération est envisagée si l'anévrysme présente un diamètre antéro-postérieur de plus de 5 cm et une croissance égale ou supérieure à 10 mm par an, ou un diamètre antéro-postérieur supérieur à 6 cm et une croissance égale ou supérieure à 6 mm par an. Brown *et al.*⁴¹⁵ proposent une liste de conditions pour lesquelles un traitement chirurgical devrait être envisagé : une croissance rapide de l'anévrysme (plus de 5 mm en 6 mois), la présence d'un anévrysme mycotique, un anévrysme symptomatique, la présence concomitante d'anévrysmes des artères iliaques ou fémorales, ou celle d'embolies périphériques.

La prise en charge des petits anévrysmes (diamètre inférieur à 5 cm) est resté un domaine plein d'incertitudes. Plusieurs auteurs ont défendu une attitude d'emblée chirurgicale pour les anévrysmes d'un diamètre supérieur à 4 cm^{75, 586-588}. Bergqvist⁸⁵ défend une attitude conservatrice pour ces petits anévrysmes en arguant que vu que seuls 15% de tous les anévrysmes de l'aorte abdominale se rompent et que 85% des patients décèdent d'autres causes⁵⁸⁹, une intervention chirurgicale précoce ne fait qu'imposer un risque de décès ou de morbidité postopératoire à des patients dont l'anévrysme n'aurait jamais causé de problème.

Deux études prospectives randomisées au design remarquablement similaire ont apporté des éléments décisifs concernant l'histoire naturelle des anévrysmes de moins de 5,5 cm de diamètre. La UK small aneurysm trial⁸⁶ et l'Aneurysm Detection and Management Study (ADAM)⁴⁷⁷ ont chacune examiné plus de 1000 patients porteurs d'un anévrysme de l'aorte abdominale d'une taille de 4,0 à 5,4 cm de diamètre et randomisés pour un traitement chirurgical électif ou un programme de surveillance par ultrason ou CT-scan tous les 3 à 6 mois. Les indications opératoires pour le groupe « surveillance » étaient le développement d'un diamètre aortique de 5,5 cm ou plus, une croissance de l'anévrysme de plus d'un centimètre par an, ou l'apparition de symptômes. Le suivi des patients était de 4,6 ans, respectivement 4,8 ans pour l'étude anglaise et l'étude américaine. De manière concordante, les deux études ont conclu qu'une attitude conservatrice est sûre pour les patients compliants et qu'un traitement chirurgical précoce ne procure aucun avantage (Figure 32).

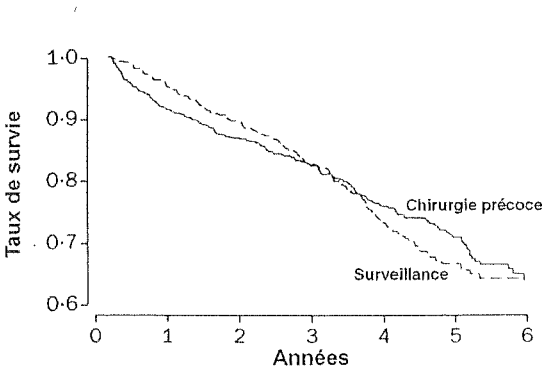


Figure 32.

Taux de survie moyen des patients porteurs de petits anévrysmes (<5,5 cm de diamètre). Le groupe de patients opérés précocement et le groupe de patients traités conservativement ont des taux de survie comparables ($p=0,56$).

D'après *The UK Small Aneurysm Trial Participants*⁸⁶.

Ces résultats ont été contestés à la publication de la UK small aneurysm trial, compte tenu de la mortalité opératoire remarquablement élevée (5,8%) dans le groupe « chirurgical ». Toutefois, l'étude ADAM a permis de confirmer l'équivalence des deux approches malgré une mortalité opératoire particulièrement basse (2,7%). Il est important de noter que dans le groupe « surveillance », 60% des participants ont atteint les critères d'un traitement chirurgical au cours du suivi. Ainsi, en considérant le taux de rupture d'anévrysme extrêmement bas (inférieur à 1% par an) dans le groupe « surveillance » des deux études, il faut se rendre compte que ce chiffre ne reflète pas

l'histoire naturelle de tous les anévrysmes non-opérés, mais celle de la minorité des anévrysmes dont le diamètre reste stable tout au long du suivi et qui n'atteignent pas les critères d'un traitement chirurgical.

Une analyse de coûts effectuée sur le collectif de la UK small aneurysm trial démontre en outre le caractère économiquement favorable de l'attitude conservatrice par rapport à l'attitude chirurgicale⁵⁹⁰. Cette analyse des coûts a toutefois été critiquée : vu que la majorité des patients suivis aura recours à un traitement chirurgical, le coût de la surveillance s'ajoute à celui de l'opération électorale, et pourrait ainsi dépasser celui d'une politique de traitement d'embellée chirurgicale⁵⁹¹. Cet aspect devrait être considéré en tous cas pour les patients les plus jeunes, à faible risque de morbidité opératoire.

Un complément de la UK small aneurysm trial a été publié récemment, rapportant le devenir à 10 ans de leur collectif⁵⁹². Il apparaît que 12% du groupe « surveillance » restant a eu recours à un traitement chirurgical ; après 9 ans d'évolution, ce ne sont donc pas moins de 74% des patients traités conservativement qui ont atteint les critères d'un traitement chirurgical. La question centrale dans la prise en charge des petits anévrysmes de l'aorte abdominale n'est donc plus de savoir s'il faut les opérer, mais plutôt de savoir à quel moment il faut les opérer ; la préférence du patient, dans ce contexte, s'avère un élément important dans la décision. Autre élément intéressant de cette étude, la survie à 8 ans tend à être plus basse dans le groupe « surveillance » que dans le groupe « chirurgie ». Toutefois, on relève que la rupture d'anévrysme n'est responsable que d'une minorité des décès (6%) et ne peut pas expliquer à elle seule cette différence. Les auteurs suggèrent qu'elle pourrait être attribuée à un taux plus élevé d'arrêt du tabagisme et de changement des habitudes de vie dans le groupe « chirurgical ». Dernier point important de cette étude à long terme, la rupture d'anévrysme est responsable du décès de 5% des hommes du collectif, alors qu'elle est la cause de décès de 14% des femmes du même collectif. Le risque de rupture chez la femme apparaît donc quatre fois plus grand que chez l'homme et laisse penser qu'une intervention chirurgicale devrait être proposée plus précocement pour les femmes porteuses d'anévrysme de l'aorte abdominale.

Concernant la surveillance des anévrysmes de l'aorte abdominale non-opérés, il est difficile d'établir avec précision la fréquence des contrôles ultrasonographiques du fait de la variabilité et du caractère imprévisible du taux de croissance d'un anévrysme. Bengtsson *et al.*⁴¹⁴ suggèrent que les anévrysmes de moins de 35 mm de diamètre ne

requièrent qu'un seul contrôle annuel. Toutefois, Stonebridge *et al.*⁴⁰⁸ relèvent que même à cette taille, des taux de croissance atteignant 70 mm par an ont été observés, et proposent une échelle permettant d'évaluer la fréquence des contrôles en fonction de la taille initiale de l'anévrisme et de sa vitesse de croissance (figure 33). Une autre étude⁴³² détermine la fréquence des contrôles en fonction de la seule taille de l'anévrisme : annuel pour les anévrismes d'un diamètre compris entre 30 et 44 mm, et trimestriel pour les anévrismes d'un diamètre égal ou supérieur à 45 mm. Dans la UK small aneurysm trial, la surveillance ultrasonographique était trimestrielle pour les anévrismes entre 50 et 55 mm de diamètre, et semestrielle pour ceux de 40 à 49 mm de diamètre⁸⁶.

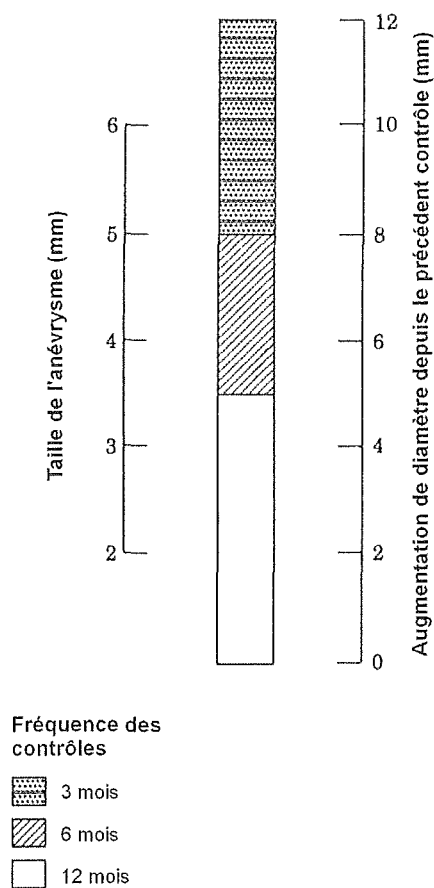


Figure 33.

Echelle suggérant, sur la base de la taille et de la vitesse de croissance d'un anévrisme, la fréquence des contrôles ultrasonographiques à effectuer dans le cadre du suivi d'un patient porteur d'un petit anévrisme.

D'après Stonebridge *et al.*⁴⁰⁸

Une conférence de consensus avait émis en 1992 une série de recommandations concernant les indications à la cure chirurgicale de l'anévrisme de l'aorte abdominale⁵⁸⁶. Ces recommandations ont été récemment révisées par l'American association for vascular surgery, suite à la publication des études randomisées concernant la prise en charge des petits anévrismes⁴³¹. La décision d'opérer un patient nécessite de prendre en considération quatre éléments : le risque de rupture de l'anévrisme, le risque de mortalité per- et post-opératoire, l'espérance de vie et la préférence du patient.

La taille de l'anévrisme reste le meilleur paramètre pour estimer son risque de rupture en pratique. Ce risque pourra toutefois être modulé en fonction des différents autres facteurs de risque de rupture que pourrait présenter le patient, notamment le tabagisme, l'hypertension artérielle, la BPCO ou une croissance rapide de l'anévrisme (supérieure à 10 mm par an). Le risque de mortalité opératoire est compris entre 1 et 6,5% pour la cure élective de l'anévrisme de l'aorte abdominale, mais peut augmenter significativement en présence de facteurs de risque individuels tels l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, les signes de cardiopathie ischémique à l'ECG, l'insuffisance respiratoire, l'âge avancé et le sexe féminin. De même, l'expérience du chirurgien influence directement le taux de mortalité opératoire. Différentes contre-indications au traitement chirurgical ont été établies par Bergan et Yao⁵⁹³, Foster *et al.*⁵⁹⁴, et Szilagyi *et al.*⁵⁹⁵ : un infarctus du myocarde récent (<3 mois), la présence d'une insuffisance cardiaque ou d'une angine de poitrine réfractaires au traitement, d'une insuffisance pulmonaire sévère avec dyspnée de repos, d'une insuffisance rénale chronique sévère, de séquelles invalidantes d'un accident vasculaire cérébral et de toute maladie fatale associée à une espérance de vie de moins de deux ans. Concernant l'espérance de vie à long terme, elle est influencée elle aussi par différentes variables individuelles comme l'âge supérieur à 75 ans, des antécédents de maladie coronarienne (particulièrement si elle est compliquée d'une insuffisance cardiaque), une pneumopathie chronique ou une insuffisance rénale chronique^{596, 597}.

La préférence du patient est importante à prendre en compte. En effet, il peut être psychologiquement difficile pour certains patients de vivre avec un diagnostic d'anévrisme de l'aorte abdominale à risque de rupture. D'autre part, une évaluation de la compliance du patient est indispensable à un suivi satisfaisant si une attitude conservatrice est retenue.

Sur la base de ces constatations, les recommandations suivantes ont été proposées :

- L'application arbitraire d'un diamètre seuil unique pour une cure élective d'anévrisme de l'aorte abdominale n'est pas appropriée et la décision d'opérer doit être prise de façon individualisée.
- Le risque de rupture d'un anévrisme de moins de 5 cm de diamètre est faible et une attitude conservatrice pour les anévrysmes jusqu'à 5,5 cm de diamètre est sûre, pour autant que leur vitesse d'expansion ne dépasse pas 10 mm par an et qu'ils restent asymptomatiques.
- Le diamètre de 5,5 cm semble être un seuil approprié pour proposer une cure chirurgicale chez un patient moyen. Pour les patients plus jeunes dont l'espérance de vie est importante, une opération dès un seuil de 4,5 cm semble raisonnable, s'il s'agit de la préférence du patient.
- Pour les femmes ou pour les anévrysmes à plus haut risque de rupture, un diamètre de 4,5 à 5,0 cm constitue un seuil d'intervention approprié.
- Pour les patients à haut risque opératoire, l'intervention doit être retardée jusqu'à un diamètre aortique plus important, particulièrement si un traitement endovasculaire n'est pas envisageable.
- Au vu des incertitudes concernant l'efficacité à long terme des prothèses endovasculaires, ces traitements doivent être réservés aux patients à risque élevé pour une intervention conventionnelle.
- Le traitement endovasculaire pourrait être préféré chez les patients les plus âgés, présentant des facteurs de risque ou dont l'anatomie abdominale pourrait rendre l'intervention difficile.
- L'utilisation d'une prothèse endovasculaire chez les patients présentant une anatomie aortique défavorable augmente le risque d'échec de procédure, de nécessité de conversion en cure chirurgicale conventionnelle, et de risque de rupture d'anévrisme.
- Il n'y a pas lieu de considérer des diamètres seuils d'intervention différents pour une cure endovasculaire que pour une cure conventionnelle d'anévrisme de l'aorte abdominale.
- Dans le choix entre cure conventionnelle et élective, la préférence du patient est un élément primordial.

2.2.10. Prévention et dépistage

La prévention primaire de l'anévrisme de l'aorte abdominale semble difficile à réaliser à court terme car peu de facteurs de risque susceptibles d'être modifiés sont significativement associés à l'anévrisme. Seul l'arrêt du tabagisme peut avoir un effet significatif sur le développement d'un anévrisme ; le délai de 35 ans entre le début de la consommation de tabac et le développement de l'anévrisme suggère que la réduction du tabagisme aura peu d'impact à court terme sur l'incidence de l'anévrisme de l'aorte abdominale.

Les mesures de prévention secondaire, c'est-à-dire la détection et le traitement précoces des anévrismes, sont par contre susceptibles d'influencer favorablement le taux de mortalité lié à l'anévrisme. En effet, la comparaison des taux de mortalité après cure chirurgicale élective d'un anévrisme de l'aorte abdominale (mortalité périopératoire de 4%) et après opération urgente de rupture d'anévrisme (mortalité globale comprise entre 80 et 94%) démontre l'avantage, en termes de survie du patient, d'un dépistage et d'un traitement électif de l'anévrisme de l'aorte abdominale. L'ultrasonographie, en raison de sa rapidité, de sa fiabilité et de son coût peu élevé, semble être la technique de dépistage idéale^{78, 341, 386, 598}. L'utilité d'un dépistage systématique de l'anévrisme de l'aorte abdominale dans la population générale de plus de 65 ans est restée longtemps débattue. On reconnaît pourtant d'emblée que toutes les conditions requises pour un programme de dépistage sont remplies : une pathologie fréquente et potentiellement mortelle, une fenêtre de détection au stade asymptomatique, un test de dépistage bon marché, non invasif et fiable, ainsi qu'un traitement efficace avec bon pronostic à long terme. Le principe d'un dépistage à grande échelle a déjà été défendu par plusieurs auteurs dans les années 1990 sur la base de petites études^{403, 599-601}, tandis que d'autres auteurs ne le jugeaient pas justifié⁶⁰²⁻⁶⁰⁴, critiquant principalement un rapport coût-efficacité trop élevé. Pour Bergqvist, la prévalence de l'anévrisme est insuffisamment élevée pour justifier un tel dépistage, d'autant plus que seule une minorité d'entre eux ont une taille nécessitant un traitement chirurgical⁸⁵. L'efficacité du traitement offert et son pronostic ont également été remis en question. En effet, quelle que soit la taille de l'anévrisme retenue comme indication opératoire, certains anévrismes vont se rompre avant d'atteindre les critères

d'un traitement chirurgical, tandis que certains individus vont mourir suite à l'opération d'un anévrisme qui ne se serait peut-être jamais rompu. Pour répondre à la question de l'utilité d'un programme de dépistage, il faut donc répondre à deux questions principales : celle de son impact sur la mortalité et la morbidité de la maladie, et celle de sa rentabilité.

Trois études randomisées récentes ont apporté des réponses importantes à ces deux questions. La première a été menée en Angleterre et concerne près de 16'000 personnes (hommes et femmes) âgées de 65 à 80 ans, qui ont été randomisées en deux groupes : dépistage ultrasonographique ou simple suivi clinique³⁴⁶. Le taux de participation était de 68,4% et un anévrisme a été diagnostiqué chez 4,0% des participants (7,6% des hommes et 1,3% des femmes examinés). Le dépistage et le traitement électif de l'anévrisme de l'aorte abdominale a permis de réduire de 55% l'incidence de rupture d'anévrisme chez l'homme après cinq ans de suivi par rapport au groupe contrôle. L'incidence de la rupture d'anévrisme chez la femme était faible et comparable dans les deux groupes.

L'étude danoise⁶⁰⁵ a réuni 12'658 hommes âgés de 65 à 73 ans randomisés en un groupe de dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale par US et un groupe contrôle. Le taux de participation à l'examen dans le groupe de dépistage était de 76% et un anévrisme de l'aorte abdominale a été détecté chez 4,0% des patients examinés. Une opération élective était proposée si le diamètre aortique dépassait 5,0 cm (0,5% des patients). Sur un suivi de plus de cinq ans, le nombre de cures chirurgicales d'anévrisme de l'aorte abdominale était significativement plus élevé dans le groupe de dépistage que dans le groupe contrôle, mais la fréquence des opérations en urgence était significativement réduite de 74% et la mortalité hospitalière de 68%. L'analyse coût-bénéfice montre que le surcoût engendré par le dépistage s'élève à € 187 par personne invitée au dépistage, et que le coût par vie sauvée est estimé à € 9108 (€ 1012 par année de vie sauvée). A noter que ces coûts sont comparables à ceux du dépistage du cancer du sein⁶⁰⁶. Les auteurs rappellent que les patients chez lesquels un anévrisme de l'aorte abdominale a été diagnostiqué jouissent de la même qualité de vie que les patients contrôle du même âge⁶⁰⁷, et concluent que ni les coûts, ni les potentiels effets psychologiques du dépistage ne surpassent les avantages en terme de survie.

L'étude MASS (Multicentre Aneurysm Screening Study)⁶⁰⁸ a étudié 67'000 hommes ages de 65 à 74 ans, randomisés en un groupe de dépistage ultrasonographique et un groupe contrôle. Le taux de participation du groupe dépistage était de 80% et un anévrisme de l'aorte abdominale fut détecté chez 4,9% des personnes examinées. Une cure chirurgicale élective était proposée à partir d'un diamètre aortique de 5,5 cm. Après un suivi de plus de quatre ans, le risque de décès par rupture d'anévrisme était réduit de 42% dans le groupe dépistage (Figure 34). L'analyse coût-efficacité⁶⁰⁹ rapporte un surcoût brut de € 3,4 Mio pour le dépistage, correspondant à € 97,4 par patient et € 43'648 par année de vie gagnée. Les auteurs estiment qu'à 10 ans, le bénéfice du dépistage sera encore supérieur, avec un coût estimé de € 12'295 par année de vie gagnée. On remarque que par rapport à l'étude danoise où le dépistage était effectué en hôpital, les coûts de dépistage dans l'étude MASS (dépistage ambulatoire) étaient beaucoup plus élevés, suggérant qu'il serait possible d'améliorer le rapport coût-efficacité en organisant le dépistage en milieu hospitalier sans risquer de réduire le taux de participation au programme (76% vs 80% dans les deux études)⁶¹⁰.

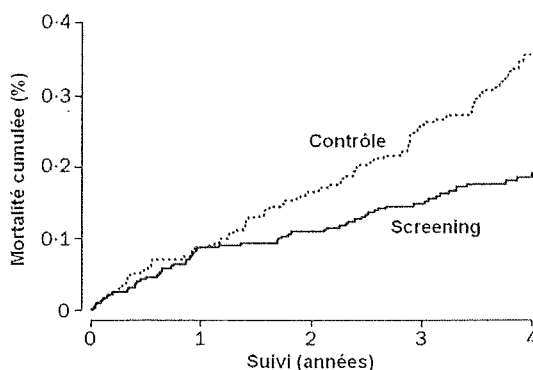


Figure 34.

Mortalité liée à l'anévrisme de l'aorte abdominale sur un suivi de 4 ans, par groupe de randomisation.

D'après Ashton *et al.* (Multicentre Aneurysm Screening Study)⁶⁰⁸

Ces trois études ont mis définitivement en évidence l'avantage important en terme de survie que confère un dépistage systématique de l'anévrisme de l'aorte abdominale. Le coût de dépistage est jugé raisonnable, ou du moins comparable à celui d'autres interventions de santé publique. Plusieurs auteurs recommandent donc fermement la mise sur pied de programmes nationaux de dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale⁶¹⁰⁻⁶¹³. La mise en œuvre de tels programmes doit prendre en considération

différents paramètres locaux pouvant influencer significativement l'efficacité du dépistage, tels la prévalence locale de l'anévrisme, le taux de participation au dépistage ou le taux de mortalité de la cure élective de l'anévrisme.

L'alternative au dépistage systématique est un dépistage des populations à risque augmenté d'anévrisme de l'aorte abdominale. En effet, l'anévrisme est associé à différents facteurs de risque, tels l'hypertension artérielle, le tabagisme, la BPCO, l'artériopathie périphérique, la cardiopathie ischémique et l'athérosclérose carotidienne. Ainsi, différentes études ont identifié des catégories de patients pour lesquelles un dépistage systématique serait justifié : les patients souffrant d'artériopathie périphérique^{333, 614, 615}, les patients hypertendus³⁷¹, les parents de premier degré, âgés de plus de 50 ans, de patients porteurs d'anévrisme de l'aorte abdominale^{72, 197}, ou les patients de plus de 50 ans envoyés chez le cardiologue pour échocardiographie⁶¹⁶. En effet, on remarque que si la prévalence de l'anévrisme dans la population générale varie entre 4 et 5%, elle atteint 21% dans certaines populations sélectionnées^{333, 371, 614, 617}. Outre les difficultés pratiques de choisir les individus susceptibles de profiter d'un dépistage ciblé, Lindholt *et al.* montrent que le dépistage sélectif de l'anévrisme de l'aorte abdominale risque de manquer 50% des anévrysmes qui seraient diagnostiqués par dépistage systématique. Le rapport coût-efficacité apparaît d'autant plus défavorable que le coût du dépistage sélectif n'est pas beaucoup plus avantageux que celui du dépistage systématique⁶¹⁸.

Suite à ces études, deux sociétés scientifiques ont émis leurs recommandations concernant le dépistage ultrasonographique de l'anévrisme de l'aorte abdominale. *The Society of Vascular Surgery and the Society for Vascular Medicine and Biology* défend une politique de dépistage large dans la population de plus de 60 ans et souligne l'importance de l'anamnèse familiale dans l'évaluation du risque de développer un anévrisme⁶¹⁹. Elle recommande un US de dépistage unique pour tous les hommes entre 60 et 85 ans, et pour les femmes entre 60 et 85 ans présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire. Elle étend en outre l'indication à toutes les personnes de plus de 50 ans, hommes ou femmes, présentant une anamnèse familiale d'anévrisme de l'aorte abdominale. L'US n'a pas lieu d'être répété si le diamètre aortique est inférieur à 30 mm. Un contrôle annuel est recommandé pour les anévrysmes entre 30 et 40 mm

de diamètre, et semestriel pour les anévrysmes entre 40 et 45 mm de diamètre. A partir d'un diamètre aortique de 45 mm, le patient devrait être adressé à une consultation vasculaire spécialisée. Plus récemment encore, l'*US Preventive Service Task Force* a publié ses recommandations de dépistage, limité à une population plus sélectionnée. Un US de dépistage est recommandé aux seuls hommes âgés de 65 à 75 ans présentant une anamnèse de tabagisme actif ou ancien (≥ 100 cigarettes consommées durant toute la vie)⁶²⁰. Cette sélection plus stricte des patients invités au dépistage est justifiée par le fait que les patients de moins de 65 ans et les patients n'ayant jamais fumé sont à faible risque de développer un anévrysme de l'aorte abdominale, et donc de bénéficier d'un programme de dépistage systématique. L'âge du dépistage est limité à 75 ans en raison de la présence fréquente de comorbidités significatives à partir de cet âge, réduisant le bénéfice d'un traitement chirurgical de l'anévrysme de l'aorte abdominale et, en conséquence, celui d'un dépistage de cette pathologie. Aucun dépistage n'est proposé chez la femme en raison de la faible mortalité liée à l'anévrysme de l'aorte abdominale, la majorité des décès par rupture d'anévrysme survenant après 80 ans dans cette population. Ces guidelines n'abordent pas le sujet de la fréquence des contrôles des petits anévrysmes, sinon pour préciser que le dépistage n'a pas lieu d'être répété chez les patients dont le diamètre aortique a été mesuré inférieur à 30 mm. En effet, l'incidence de survenue d'un anévrysme de l'aorte abdominale est faible dans des 10 ans suivant un examen de dépistage négatif, s'élevant entre 0 et 4%. Tous les anévrysmes détectés durant cette fenêtre de 10 ans étaient de petite taille, d'un diamètre inférieur à 40 mm, excluant virtuellement le risque d'un décès par rupture d'anévrysme dans cette population⁶²¹⁻⁶²⁴.

La publication de ces recommandations de pratique clinique par deux sociétés scientifiques différentes montre bien l'absence de consensus concernant la meilleure stratégie de dépistage de l'aorte abdominale. De plus amples données seront nécessaires pour préciser certains aspects de la pathogenèse et de l'évolution naturelle de l'anévrysme de l'aorte abdominale, et pour adapter plus finement ces recommandations de dépistage. En particulier, la question d'une association causale entre l'athérosclérose et l'anévrysme de l'aorte abdominale reste débattue. L'anévrysme et la maladie coronarienne partagent la plupart de leurs facteurs de risque et l'on s'attend à ce que l'anévrysme de l'aorte abdominale survienne plus fréquemment

chez les patients souffrant de maladie coronarienne. Toutefois, si la prévalence de la maladie coronarienne parmi les patients atteints d'anévrisme est bien connue, le contraire ne l'est pas forcément. En effet, peu de données existent à l'heure actuelle concernant la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale parmi les patients souffrant de maladie coronarienne et les données à disposition sont issues d'études de sous-groupes de la population générale^{616, 617, 625}. Dans ce contexte, les patients admis dans un service de chirurgie cardio-vasculaire pour revascularisation myocardique chirurgicale représentent une population intéressante à analyser, avec l'avantage pratique d'être hospitalisée, ce qui facilite l'accès aux examens et l'adhérence à une proposition de dépistage. L'étude présentée ci-après tente donc d'évaluer spécifiquement la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale dans une population de patients coronariens et d'évaluer la faisabilité et le rendement d'un dépistage dirigé de l'anévrisme de l'aorte abdominale par ultrason dans cette population.

3. PATIENTS ET METHODE

Sur une période de deux ans, un dépistage ultrasonographique (appareil Vingmed System 5, GE Medical Systems, Milwaukee, USA) de l'anévrisme de l'aorte abdominale a été proposé à tous les patients de sexe masculin de plus de 60 ans admis dans le service de chirurgie cardio-vasculaire du CHUV pour revascularisation myocardique élective. Le diagnostic d'anévrisme de l'aorte abdominale était retenu si le diamètre antéro-postérieur de l'aorte atteignait 30 mm ou plus. Les données médicales, notamment la présence de facteurs de risque cardio-vasculaires, étaient obtenues à partir des dossiers médicaux et complétées par une anamnèse directe lors de l'examen. Les patients déjà connus pour anévrisme de l'aorte abdominale ainsi que ceux ayant subi des investigations ou des interventions chirurgicales concernant l'aorte furent exclus de l'étude. Le diagnostic de maladie cérébro-vasculaire était retenu chez les patients connus pour une sténose significative des axes carotidiens. L'insuffisance artérielle des membres inférieurs était quant à elle retenue chez les patients présentant une claudication intermittente de stade IIa ou plus selon Fontaine et chez les patients ayant déjà subi des traitements visant à réduire l'ischémie périphérique chronique. Le plan de cette étude a été passé en revue et approuvé par le comité d'éthique local. Tous les patients ont été soigneusement informés et ont donné leur accord pour une participation à cette étude avant de subir un examen ultrasonographique de dépistage. Les données sont exprimées en valeur moyenne \pm déviation standard. Les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide de *Stata 6.0* (Stata Corporation, College Station, TX, USA). Le t-test de Student a été utilisé pour la comparaison de variables continues, le test χ^2 pour les variables catégoriques. Pour l'analyse multivariée, une analyse par régression logistique a été utilisée afin de détecter les variables confondantes potentielles. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative pour toutes les analyses.

4. RESULTATS

Un total de 395 patients de sexe masculin âgés de 60 ans ou plus ont été invités à l'examen ultrasonographique de l'aorte abdominale à la recherche d'une dilatation anévrysmale. Aucun des 395 patients ne refusa l'examen et tous furent donc inclus dans l'étude. En pratique, l'examen ultrasonographique a été effectué aux alentours du septième jour post-opératoire, selon les recommandations de notre comité d'éthique. En effet, la mise en évidence d'un diagnostic nouveau, s'il est annoncé avant l'opération, pourrait avoir des effets psychologiques délétères sur un patient déjà préoccupé par l'opération cardiaque majeure à venir. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 10.

Tableau 10. Caractéristiques des patients mâles, âgés de 60 ans ou plus, nécessitant une chirurgie de revascularisation myocardique.

	Total	Sans AAA	Avec AAA	P
N	395	355	40 (10,1%)	
Age	69.6 ± 0.3	69.4 ± 0.3	71.3 ± 0.8	<0.05
Poids corporel	78.8 ± 0.6	78.6 ± 0.6	79.9 ± 2.1	n.s.
BMI	26.9 ± 0.2	26.9 ± 0.2	26.6 ± 0.6	n.s.
NYHA	2.8 ± 0.1	2.7 ± 0.1	3.0 ± 0.2	n.s.
Nbre de coronaires atteintes	2.6 ± 0.02	2.6 ± 0.04	2.7 ± 0.1	n.s.
PAC	2.7 ± 0.05	2.7 ± 0.05	2.5 ± 0.1	n.s.
Tabagisme	49.1%	47.3%	65.0%	<0.05
Hypertension	62.0%	60.0%	80.0%	<0.05
Hyperlipidémie	60.3%	59.4%	67.5%	n.s.
Diabète	20.5%	21.7%	10.0%	n.s.
BPCO	7.3%	6.8%	12.5%	n.s.
IAMI	10.9%	10.1%	17.5%	n.s.
Sténose carotide	16.2%	16.3%	15.0%	n.s.
FEVG<30%	5.6%	5.1%	10.0%	n.s.

BMI, body mass index ; NYHA, classification New York Heart Association de l'angor; PAC, nombre de pontages aorto-coronariens; BPCO, broncho-pneumopathie chronique obstructive; IAMI, insuffisance artérielle des membres inférieurs; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche

La distribution des diamètres aortiques des patients porteurs d'anévrisme de l'aorte abdominale est représentée sur la figure 35. 40 anévrismes ont été diagnostiqués, correspondant à une prévalence de 10,13%. Le diamètre moyen de ces anévrismes était de 38,9 mm \pm 1,3 mm. Seuls 4 anévrismes (10% des anévrismes) dépassaient 50 mm de diamètre et tous étaient asymptomatiques. Pour ces patients, un traitement chirurgical ou endovasculaire a été proposé et tous ont été opérés avec succès dans les six mois suivant la revascularisation myocardique. Pour les 36 autres patients, un suivi ultrasonographique a été proposé, et spécialement pour les 10 patients (25% de tous les anévrismes) présentant un anévrisme d'un diamètre supérieur à 40 mm.

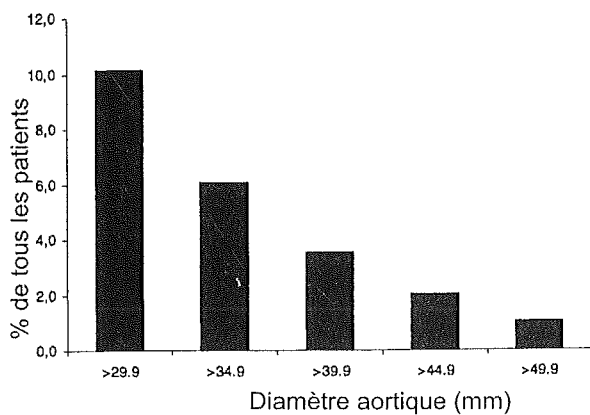


Figure 35.

Distribution des diamètres des anévrismes de l'aorte abdominale parmi les patients mâles âgés de 60 ans ou plus ayant subi une revascularisation myocardique chirurgicale.

Comme attendu, l'âge était associé à un taux augmenté d'anévrisme de l'aorte abdominale (Tableau 10 et Figure 36). La prévalence de l'anévrisme était de 7,0% dans la tranche d'âge de 60 à 65 ans, et augmentait à 14,3% chez les patients de 80 ans et plus. Le tabagisme et l'hypertension artérielle étaient également significativement associés à l'anévrisme de l'aorte abdominale dans ce groupe de patients (Tableau 10). En fait, les patients présentant soit un tabagisme actif, soit une hypertension artérielle avaient un risque significativement plus élevé d'anévrisme de l'aorte abdominale (13,1% et 13,5% respectivement) que les patients ne présentant ni tabagisme si hypertension (1 patient sur 74 atteint d'anévrisme de l'aorte abdominale, prévalence 1,35%, $p<0,01$)(Tableau 11). De plus, les patients cumulant les deux facteurs de risque, hypertension et tabagisme, présentaient un risque encore plus élevé (16,1%)(Tableau 11). L'analyse par régression logistique montrait que l'âge

(OR = 1,07 ; 95% CI = 1,0089 – 1,1358), le tabagisme (OR = 2,37 ; 95% CI = 1,1789 - 4,7794) et l'hypertension artérielle (OR = 2,68 ; 95% CI = 1,1899 – 6,0375) étaient des facteurs de risque indépendants de l'anévrisme de l'aorte abdominale dans ce collectif.

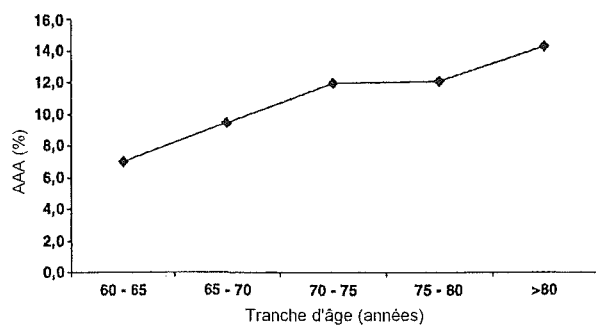


Figure 36. Distribution de la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale parmi les patients mâles âgés de 60 ans ou plus ayant subi une revascularisation myocardique chirurgicale.

Tableau 11. Caractéristiques et distribution des anévrismes de l'aorte abdominale parmi les patients mâles de plus de 60 ans admis pour revascularisation myocardique chirurgicale.				
Facteurs de risque	N	%	Diamètre de l'aorte (mm)	N >50 mm de diamètre
Ni tabagisme, ni HTA	1 / 74	1,35	40,02	0
HTA	32 / 245	13,06	38,66 ± 1,44	4
Tabagisme	26 / 192	13,54	37,76 ± 1,46	2
Tabagisme et HTA	19 / 118	16,10	37,97 ± 1,88	2

Le degré de sévérité de la maladie coronarienne était élevé dans ce collectif de patients, comme le reflètent la classe NYHA moyenne de 2,8 avant l'opération, la sténose significative de 2,6 artères coronaires en moyenne à la coronarographie, et le nombre moyen de 2,7 pontages aorto-coronariens réalisés par patient. La prévalence n'était pas clairement liée à la sévérité de la maladie coronarienne. Aucune différence n'a été observée en terme de classe NYHA ou de nombre de pontages réalisés entre les patients à aorte saine et les patients porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale. Toutefois, les patients présentant une maladie coronarienne monotronculaire avaient un risque diminué par rapport à ceux présentant une maladie bi- ou tri-tronculaire (Tableau 12)

Tableau 12. Relation entre la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale et la sévérité de la maladie coronarienne.

	N	%
Stade d'angor (NYHA)		
0 - 2	13 / 146	9,0
3 - 4	27 / 249	10,8
Nombre de vaisseaux atteints		
1	1 / 38	2,6
2	9 / 72	12,5
3	39 / 295	10,2
Nombre de PAC		
1	4 / 52	7,7
2	14 / 111	12,6
3	20 / 160	12,5
4 - 6	2 / 72	2,8

5. DISCUSSION ET CONCLUSION

Notre hypothèse était qu'en raison de facteurs de risque communs entre l'anévrisme de l'aorte abdominale et la maladie coronarienne, les patients présentant une coronaropathie devaient avoir un risque accru de développer un anévrisme de l'aorte abdominale. Nous avons donc proposé à tous les patients admis au service de chirurgie cardio-vasculaire du CHUV pour pontages aorto-coronariens de subir un ultrason abdominal dans le but d'évaluer la taille de leur aorte infrarénale. Nous avons observé que sur un collectif de près de 400 patients mâles consécutifs, âgés de 60 ans ou plus, la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale atteignait environ 10%. Cette prévalence était même plus haute (plus de 13%) si l'on considérait le sous-groupe des patients présentant un facteur de risque commun (c.-à-d. un tabagisme ou une hypertension artérielle). De manière intéressante, ce sous-groupe était composé de 321 personnes, soit plus des trois quarts de tous les patients de notre collectif. Fait important, parmi les 74 patients restants qui ne présentaient ni tabagisme ni hypertension artérielle, seul un patient présentait effectivement un anévrisme de l'aorte abdominale ; cela suggère que la restriction du dépistage aux seuls patients mâles de 60 ans ou plus présentant l'un ou l'autre de ces facteurs de risque ne manquerait qu'une très faible proportion de tous les anévrysmes. En restreignant davantage le dépistage aux patients mâles de plus de 60 ans présentant à la fois un tabagisme et une hypertension artérielle, l'efficacité de l'intervention augmenterait sensiblement, avec une prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale de plus de 16%, mais le nombre d'anévrysmes non-détectés deviendrait inacceptablement élevé.

La prévalence accrue de l'anévrisme de l'aorte abdominale méconnu dans une population de plus de 60 ans adressée pour revascularisation myocardique a déjà été rapportée dans de précédentes études^{616, 617, 625}. Cependant, la plupart de ces études ne visaient pas spécifiquement les patients souffrant de maladie coronarienne, et encore moins la minorité de ces patients, candidats à une revascularisation chirurgicale. En fait, dans la présente étude, les critères de sélection étaient très stricts, vu que nous ne considérions que les patients présentant une maladie coronarienne significative et prouvée par angiographie. En conséquence, et vu que nos patients étaient candidats à

une revascularisation chirurgicale, la sévérité de la maladie coronarienne était déjà importante au moment où le dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale était effectué. Cela se confirme par l'observation qu'une sténose significative a été retrouvée dans un nombre élevé de vaisseaux coronaires (en moyenne 2,6 artères coronaires par patient) et qu'un nombre élevé de pontages aorto-coronariens a été confectionné (en moyenne 2,7 pontages par patient). Une relation entre l'extension de la maladie coronarienne et la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale pourrait être suggérée sur la base de nos résultats, vu que les patients atteints d'une maladie bi- ou tri-tronculaire présentent une prévalence d'anévrisme trois fois supérieure à celle des patients monotronculaires. Cette hypothèse nécessite toutefois une confirmation en comparant ces chiffres à un groupe contrôle, par exemple à un collectif de patients non-chirurgicaux.

Le dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale chez les patients hospitalisés pour revascularisation myocardique chirurgicale est très efficient. L'ultrason abdominal était proposé alors que le patient était encore hospitalisé et aucun patient n'a refusé l'examen. Après une information claire concernant la potentielle relation entre les maladies cardiaques et vasculaires, un US abdominal centré sur l'aorte et ses branches principales était effectué au septième jour post-opératoire. Apparemment, le succès de l'opération cardiaque a encouragé la plupart des patients à davantage se préoccuper de leur santé et de leur état cardio-vasculaire, notamment de leur aorte. A notre connaissance, ce taux de participation de 100% n'a jamais été rapporté précédemment dans aucun des programmes de dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale^{8, 345, 618, 626, 627}. Le taux de participation habituellement rapporté est de 65% avec le taux le plus élevé atteignant 83%⁶²⁶. Notre taux de participation de 100% est certainement un aspect important de cette étude car il permet une évaluation complète de notre population-cible. En d'autres termes, nos données reflètent fidèlement le groupe des patients mâles de 60 ans et plus et admis pour revascularisation coronarienne chirurgicale. A l'inverse, dans les études à faible taux de participation, les conclusions concernant la prévalence réelle doivent être interprétées avec prudence car les patients refusant le dépistage peuvent représenter une sous-population particulière avec ses propres facteurs de risque, ce qui pourrait induire un biais statistique. Le fait d'effectuer l'ultrason abdominal durant l'hospitalisation présente d'autres avantages, notamment celui de pouvoir être répété dans les situations où l'examen initial était incomplet, en

raison d'interposition de gaz intestinaux par exemple. En fait, chez un certain nombre de patients, l'examen a été répété systématiquement quelques jours après le premier, afin de confirmer la précision de la mesure (variabilité inter- et intra-observateur).

La présente étude confirme clairement la prévalence élevée de l'anévrisme de l'aorte abdominale parmi les patients mâles de 60 ans et plus adressés pour revascularisation myocardique chirurgicale. Nous avons également montré l'efficacité maximale de ce programme. Pour ces raisons, et du fait que tous ces patients sont hospitalisés, un dépistage semble simple à organiser et devrait être envisagé, en particulier pour les patients présentant un tabagisme ou une hypertension artérielle. Rappelons toutefois que la découverte d'un anévrisme de l'aorte abdominale asymptomatique ne débouchera pas forcément sur un traitement chirurgical. Au vu d'une mortalité opératoire d'environ 4%, la cure chirurgicale de l'anévrisme expose à un risque réel de décès qu'il convient de mettre en balance avec le risque de rupture de l'anévrisme. Il est actuellement démontré qu'une attitude conservatrice par contrôles ultrasonographiques répétés est une prise en charge sûre, comparable, en termes de survie, à la cure chirurgicale immédiate pour les anévrysmes de moins de 55 mm de diamètre. De fait, dans notre étude, seuls 10% de tous les anévrysmes de l'aorte abdominale détectés remplissaient d'emblée les critères opératoires. La détection d'un petit anévrisme asymptomatique n'en est cependant pas moins importante : l'anévrisme tend à croître avec le temps, à une vitesse proportionnelle à son diamètre de base, de sorte que la majorité des anévrysmes dépistés atteindront un diamètre critique et justifieront un traitement chirurgical après 10 ans d'évolution. Une meilleure compréhension de l'évolution naturelle de l'anévrisme ainsi que la prise de conscience de l'importance de l'évaluation répétée de son risque de rupture ont ainsi permis d'individualiser la prise en charge, modulant l'indication opératoire non plus en fonction du seul diamètre aortique, mais en fonction de la vitesse de croissance de l'anévrisme, de l'âge, du sexe et des comorbidités du patient, ainsi que de ses préférences personnelles. Cette personnalisation du traitement représente une réelle amélioration de la prise en charge qui, conjuguée à la mise sur pied d'un véritable programme de dépistage de l'anévrisme de l'aorte asymptomatique, devrait pouvoir améliorer le sombre pronostic de cette maladie.

6. REFERENCES

1. Ailawadi G, Eliason JL, Upchurch GR, Jr. Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003; 38:584-8.
2. Law MR. Screening for abdominal aortic aneurysms. *Br Med Bulletin* 1998; 54:903-13.
3. Staubesand J. Bau und Funktion der Blutgefäße. In: Drenkhahn D; Zenker E, ed. *Benninghoff Anatomie. Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen*. München, Urban & Schwarzenberg 1994:652-685.
4. Friedman SM, Nakashima M, Palaty V. Glass electrode measurement of ion transfers during rewarming of the single rat tail artery. *Can J Physiol Pharmacol* 1969; 47:863-9.
5. Wolinsky H, Glagov S. Structural Basis for the Static Mechanical Properties of the Aortic Media. *Circ Res* 1964; 14:400-13.
6. White JV, Haas K, Phillips S, Comerota AJ. Adventitial elastolysis is a primary event in aneurysm formation. *J Vasc Surg* 1993; 17:371-80; discussion 380-1.
7. Dobrin PB. Mechanical properties of arteries. *Physiol Rev* 1978; 58:397-460.
8. Collin J, Araujo L, Walton J, Lindsell D. Oxford screening programme for abdominal aortic aneurysm in men aged 65 to 74 years. *Lancet* 1988; 2:613-5.
9. Krohn CD, Kullmann G, Kvernebo K, Rosen L, Kroese A. Ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Surg* 1992; 158:527-30.
10. Lindholm L, Ejlertsson G, Forsberg L, Norgren L. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm in hypertensive patients. A population-based study. *Acta Med Scand* 1985; 218:305-10.
11. Junqueira LC, Carneiro J, O'Kelly R. The circulatory system. In: Junqueira LC, Carneiro J, O'Kelly R, ed. *Basic histology*. London, Prentice-Hall International 1995:202-217.
12. Benninghoff A. Ueber die Beziehung zwischen elastischem Gerüst und glatter Muskulature in der Arterienwand und ihre funktionelle Bedeutung. *Z Zellforsch Mikroskop Anat* 1927; 6:348-396.
13. Schultze-Jena BS. Ueber die schraubenförmige Struktur der Arterienwand. *Morphol Jahrbuch* 1939; 83:230-246.
14. Pease DC, Paule WJ. Electron microscopy of elastic arteries; the thoracic aorta of the rat. *J Ultrastruct Res* 1960; 3:469-83.
15. Cliff WJ. The aortic tunica media in aging rats. *Exp Mol Pathol* 1970; 13:172-89.
16. Wolinsky H, Glagov S. A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res* 1967; 20:99-111.
17. Doyle JM, Dobrin PB. Stress gradients in the walls of large arteries. *J Biomech* 1973; 6:631-9.
18. Dobrin PB, Baker WH, Gley WC. Elastolytic and collagenolytic studies of arteries. Implications for the mechanical properties of aneurysms. *Arch Surg* 1984; 119:405-9.
19. Powell JT, Adamson J, MacSweeney ST, Greenhalgh RM, Humphries SE, Henney AM. Influence of type III collagen genotype on aortic diameter and disease. *Br J Surg* 1993; 80:1246-8.

20. Halloran BG, Davis VA, McManus BM, Lynch TG, Baxter BT. Localization of aortic disease is associated with intrinsic differences in aortic structure. *J Surg Res* 1995; 59:17-22.
21. Rehm JP, Grange JJ, Baxter BT. The formation of aneurysms. *Semin Vasc Surg* 1998; 11:193-202.
22. Fischer H. Ueber de funktionelle Bedeutung des Spiralverlaufes der Muskulatur in der Arterienwand. *Morphol Jahrbuch* 1951; 91:394-398.
23. Clark JM, Glagov S. Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arteriosclerosis* 1985; 5:19-34.
24. Remington JW, Hamilton WF, Dow P. Some difficulties involved in the prediction of the stroke volume from the pulse wave velocity. *Am J Physiol* 1945; 144:536-545.
25. Simon E, Meyer WW. [The volume, volume extensibility and the pressure-length relationship of the total aortic expansion chamber in relation to age, hypertension and arteriosclerosis.]. *Klin Wochenschr* 1958; 36:424-32.
26. Wetterer E, Pieper H. [Total elasticity of arterial air chamber and its determination by an experimental method in living animal.]. *Z Biol* 1953; 106:23-57.
27. Fung YC, Zweifach BW, Intaglietta M. Elastic environment of the capillary bed. *Circ Res* 1966; 19:441-61.
28. Dobrin PB. Distribution of lamellar deformations: implications for properties of the arterial media. *Hypertension* 1999; 33:806-10.
29. Drenkhahn D, Kugler P. Bindegewebe. In: Drenkhahn D, Zenker W, ed. *Beninghoff Anatomie. Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen*. München, Urban & Schwarzenberg 1994:124-141.
30. Shapiro SD, Endicott SK, Province MA, Pierce JA, Campbell EJ. Marked longevity of human lung parenchymal elastic fibers deduced from prevalence of D-aspartate and nuclear weapons-related radiocarbon. *J Clin Invest* 1991; 87:1828-34.
31. Campa JS, Greenhalgh RM, Powell JT. Elastin degradation in abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis* 1987; 65:13-21.
32. Mesh CL, Baxter BT, Pearce WH, Chisholm RL, McGee GS, Yao JS. Collagen and elastin gene expression in aortic aneurysms. *Surgery* 1992; 112:256-61; discussion 261-2.
33. Powell JT, Vine N, Crossman M. On the accumulation of D-aspartate in elastin and other proteins of the ageing aorta. *Atherosclerosis* 1992; 97:201-8.
34. Rucker RB, Tinker D. Structure and metabolism of arterial elastin. *Int Rev Exp Pathol* 1977; 17:1-47.
35. Carton RW, Dainauskas J, Clark JW. Elastic properties of single elastic fibers. *J Appl Physiol* 1962; 17:547-51.
36. Rigby BJ, Hirai N, Spikes JD, Eyring H. The mechanical properties of rat tail tendon. *J Gen Physiol* 1959; 43:265-283.
37. Stromberg DD, Wiederhielm CA. Viscoelastic description of a collagenous tissue in simple elongation. *J Appl Physiol* 1969; 26:857-62.
38. Olson RM, Shelton DK, Jr. A nondestructive technique to measure wall displacement in the thoracic aorta. *J Appl Physiol* 1972; 32:147-51.
39. Peterson LH, Jensen RE, Parnell R. Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ Res* 1960; 8:622-639.
40. Bergel DH. The static elastic properties of the arterial wall. *J Physiol London* 1961; 156:445-457.

41. Bergel DH. The dynamic elastic properties of the arterial wall. *J Physiol London* 1961; 156:458-469.
42. Reuterwall OP. Ueber die Elastizität der Gefäßwände und die Methode ihrer näheren Prüfung. *Acta Med Scand* 1921; Suppl 2:1-175.
43. Feldman SA, Glagov S. Transmedial collagen and elastin gradients in human aortas: reversal with age. *Atherosclerosis* 1971; 13:385-94.
44. Apter JT. Correlation of visco-elastic properties with microscopic structure of large arteries. IV. Thermal responses of collagen, elastin, smooth muscle, and intact arteries. *Circ Res* 1967; 21:901-18.
45. Lawton RW. The thermoelastic behavior of isolated aortic strips of the dog. *Circ Res* 1954; 2:344-53.
46. Torrance HB, Shwatz S. The elastic behaviour of the arterial wall. *J R Coll Surg Edinb* 1961; 7:55-60.
47. Wezler K, Boger A. Die Feststellung und Beurteilung der Elastizität zentraler und peripherer Arterien am Lebenden. *Arch Exptl Pathol Pharmacol* 1936; 180:381-400.
48. Wiggers CJ, Wegria R. Active change in size and distensibility of the aorta during acute hypertension. *Am J Physiol* 1938; 124:603-611.
49. Dobrin PB, Rovick AA. Influence of vascular smooth muscle on contractile mechanics and elasticity of arteries. *Am J Physiol* 1969; 217:1644-51.
50. Pieper HP, Paul LT. Catheter-tip gauge for measuring blood flow velocity and vessel diameter in dogs. *J Appl Physiol* 1968; 24:259-61.
51. Gerova M, Gero J. Reflex regulation of smooth muscle tone of conduit vessel. *Angiologica* 1967; 4:348-58.
52. Gerova M, Gero J. Tension of the lower abdominal aorta as influenced by sympathetic stimulation. *Experientia* 1970; 26:1319-1319.
53. Patel DJ, Fry DL. In Situ Pressure-Radius-Length Measurements in Ascending Aorta of Anesthetized Dogs. *J Appl Physiol* 1964; 19:413-6.
54. Band W, Goedhard WJ, Knoop AA. Effects of aging on dynamic viscoelastic properties of the rat's thoracic aorta. *Pflugers Arch* 1972; 331:357-64.
55. Dobrin PB, Doyle JM. Vascular smooth muscle and the anisotropy of dog carotid artery. *Circ Res* 1970; 27:105-19.
56. Dobrin P, Canfield T, Sinha S. Development of longitudinal retraction of carotid arteries in neonatal dogs. *Experientia* 1975; 31:1295-6.
57. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966; 18:278-92.
58. Vonderlage M. [Studies on the mechanical properties of strips cut under different angles from the abdominal vena cava of rabbits]. *Pflugers Arch* 1968; 303:71-80.
59. Wolinsky H, Glagov S. Nature of species differences in the medial distribution of aortic vasa vasorum in mammals. *Circ Res* 1967; 20:409-21.
60. Geiringer E. Intimal vascularization and atherosclerosis. *J Pathol Bacteriol* 1951; 63:201-11.
61. Kobayashi Y. Veränderungen der Struktur der Brustaorta des Menschen während des prä- und postnatalen Entwicklung und im Senium. *Arch Histol, Okayama* 1957; 13:503-516.
62. Bader H. Dependence of wall stress in the human thoracic aorta on age and pressure. *Circ Res* 1967; 20:354-61.
63. Blumenthal HT, Lansing AI, Gray SH. The interrelation of elastic tissue and calcium in the genesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1950; 26:989-1009.

64. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991; 13:452-8.
65. Callum KG, Gaunt JI, Thomas ML, Browse NL. Physiological studies in arteriomegaly. *Cardiovasc Res* 1974; 8:373-83.
66. Horejs D, Gilbert PM, Burstein S, Vogelzang RL. Normal aortoiliac diameters by CT. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12:602-3.
67. Steinberg CR, Archer M, Steinberg I. Measurement of the abdominal aorta after intravenous aortography in health and arteriosclerotic peripheral vascular disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 95:703-8.
68. Hugue CJ, Safar ME, Aliefierakis MC, Asmar RG, London GM. The ratio between ankle and brachial systolic pressure in patients with sustained uncomplicated essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1988; 74:179-82.
69. Dixon AK, Lawrence JP, Mitchell JR. Age-related changes in the abdominal aorta shown by computed tomography. *Clin Radiol* 1984; 35:33-7.
70. Evans GH, Stansby G, Hamilton G. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 1992; 15:456.
71. Bengtsson H, Bergqvist D, Ekberg O, Ranstam J. Expansion pattern and risk of rupture of abdominal aortic aneurysms that were not operated on. *Eur J Surg* 1993; 159:461-7.
72. Verloes A, Sakalihasan N, Koulischer L, Limet R. Aneurysms of the abdominal aorta: familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees. *J Vasc Surg* 1995; 21:646-55.
73. Frydman G, Walker PJ, Summers K, et al. The value of screening in siblings of patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26:396-400.
74. Liddington MI, Heather BP. The relationship between aortic diameter and body habitus. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6:89-92.
75. Collin J, Araujo L, Walton J. How fast do very small abdominal aortic aneurysms grow? *Eur J Vasc Surg* 1989; 3:15-7.
76. Tilson MD, Dang C. Generalized arteriomegaly. A possible predisposition to the formation of abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg* 1981; 116:1030-2.
77. Scott RA, Ashton HA, Kay DN. Abdominal aortic aneurysm in 4237 screened patients: prevalence, development and management over 6 years. *Br J Surg* 1991; 78:1122-5.
78. Smith FC, Grimshaw GM, Paterson IS, Shearman CP, Hamer JD. Ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm in an urban community. *Br J Surg* 1993; 80:1406-9.
79. Morris GE, Hubbard CS, Quick CR. An abdominal aortic aneurysm screening programme for all males over the age of 50 years. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8:156-60.
80. Lucarotti M, Shaw E, Poskitt K, Heather B. The Gloucestershire Aneurysm Screening Programme: the first 2 years' experience. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7:397-401.
81. van der Vliet JA, Boll AP. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 1997; 349:863-6.
82. Allen PI, Gourevitch D, McKinley J, Tudway D, Goldman M. Population screening for aortic aneurysms. *Lancet* 1987; 2:736.

83. Scott RA, Ashton HA, Kay DN. Routine ultrasound screening in management of abdominal aortic aneurysm. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:1709-10.
84. Siegel CL, Cohan RH. CT of abdominal aortic aneurysms. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:17-29.
85. Bergqvist D. Management of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1999; 86:433-4.
86. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet* 1998; 352:1649-55.
87. Adams JN, Trent RJ. Aortic complications of Marfan's syndrome. *Lancet* 1998; 352:1722-3.
88. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Marfan Syndrome. In : Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994:133-135.
89. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Ehlers-Danlos Syndromes. In : Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994:133-135.
90. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Syphilitic (luetic) aneurysms. In : Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994:501.
91. Karkos CD, Mukhopadhyay U, Papakostas I, Ghosh J, Thomson GJ, Hughes R. Abdominal aortic aneurysm: the role of clinical examination and opportunistic detection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19:299-303.
92. Fielding JW, Black J, Ashton F, Slaney G, Campbell DJ. Diagnosis and management of 528 abdominal aortic aneurysms. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283:355-9.
93. Chervu A, Clagett GP, Valentine RJ, Myers SI, Rossi PJ. Role of physical examination in detection of abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1995; 117:454-7.
94. Lynch RM. Accuracy of abdominal examination in the diagnosis of non-ruptured abdominal aortic aneurysm. *Accid Emerg Nurs* 2004; 12:99-107.
95. Graeve AH, Carpenter CM, Wicks JD, Edwards WS. Discordance in the sizing of abdominal aortic aneurysm and its significance. *Am J Surg* 1982; 144:627-34.
96. Hertzner NR, Beven EG. Ultrasound aortic measurement and elective aneurysmectomy. *Jama* 1978; 240:1966-8.
97. Lederle FA, Simel DL. The rational clinical examination. Does this patient have abdominal aortic aneurysm? *Jama* 1999; 281:77-82.
98. Jamrozik K, Norman PE, Spencer CA, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: lessons from a population-based study. *Med J Aust* 2000; 173:345-50.
99. Basnyat PS, Biffin AH, Moseley LG, Hedges AR, Lewis MH. Mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm in Wales. *Br J Surg* 1999; 86:765-70.
100. Marston WA, Ahlquist R, Johnson G, Jr., Meyer AA. Misdiagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1992; 16:17-22.
101. Louridas G, Gaylis H. Management of tender abdominal aortic aneurysm. *S Afr Med J* 1988; 74:165-7.
102. Kvilekval KH, Best IM, Mason RA, Newton GB, Giron F. The value of computed tomography in the management of symptomatic abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1990; 12:28-33.
103. Lederle FA, Parenti CM, Chute EP. Ruptured abdominal aortic aneurysm: the internist as diagnostician. *Am J Med* 1994; 96:163-7.

104. Borrero E, Queral LA. Symptomatic abdominal aortic aneurysm misdiagnosed as nephroureterolithiasis. *Ann Vasc Surg* 1988; 2:145-9.
105. Smith DL, Campbell SM. Unruptured abdominal aortic aneurysm mimicking hip joint disease. *J Rheumatol* 1987; 14:172-3.
106. Lynch RM. Ruptured abdominal aortic aneurysm presenting as groin pain. *Br J Gen Pract* 2002; 52:320-1.
107. Cawthorn SJ, Giddings AE, Taylor RS, Thomas MH. Isolated testicular pain: an unrecognized symptom of the leaking aortic aneurysm. *Br J Surg* 1991; 78:886-7.
108. Fisher DF, Jr., Yawn DH, Crawford ES. Preoperative disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysms. A prospective study of 76 cases. *Arch Surg* 1983; 118:1252-5.
109. Gibney EJ, Bouchier-Hayes D. Coagulopathy and abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4:557-62.
110. Siebert WT, Natelson EA. Chronic consumption coagulopathy accompanying abdominal aortic aneurysm. *Arch Surg* 1976; 111:539-41.
111. Freestone T, Turner RJ, Coady A, Higman DJ, Greenhalgh RM, Powell JT. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1145-51.
112. Reed D, Reed C, Stemmermann G, Hayashi T. Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? *Circulation* 1992; 85:205-11.
113. Boutouyrie P, Glaser C, Moryusef A, et al. [Associations between viscoelastic properties of large arteries and their extracellular matrix composition in abdominal aortic aneurysms in humans]. *Therapie* 1999; 54:85-91.
114. Lopez-Candales A, Holmes DR, Liao S, Scott MJ, Wickline SA, Thompson RW. Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol* 1997; 150:993-1007.
115. Rizzo RJ, McCarthy WJ, Dixit SN, et al. Collagen types and matrix protein content in human abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1989; 10:365-73.
116. Baxter BT, McGee GS, Shively VP, et al. Elastin content, cross-links, and mRNA in normal and aneurysmal human aorta. *J Vasc Surg* 1992; 16:192-200.
117. Sumner DS, Hokanson DE, Strandness DE, Jr. Stress-strain characteristics and collagen-elastin content of abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130:459-66.
118. He CM, Roach MR. The composition and mechanical properties of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1994; 20:6-13.
119. MacSweeney ST, Young G, Greenhalgh RM, Powell JT. Mechanical properties of the aneurysmal aorta. *Br J Surg* 1992; 79:1281-4.
120. Minion DJ, Davis VA, Nejezchleb PA, Wang Y, McManus BM, Baxter BT. Elastin is increased in abdominal aortic aneurysms. *J Surg Res* 1994; 57:443-6.
121. Baxter BT, Davis VA, Minion DJ, Wang YP, Lynch TG, McManus BM. Abdominal aortic aneurysms are associated with altered matrix proteins of the nonaneurysmal aortic segments. *J Vasc Surg* 1994; 19:797-802; discussion 803.
122. Menashi S, Campa JS, Greenhalgh RM, Powell JT. Collagen in abdominal aortic aneurysm: typing, content, and degradation. *J Vasc Surg* 1987; 6:578-82.
123. McGee GS, Baxter BT, Shively VP, et al. Aneurysm or occlusive disease--factors determining the clinical course of atherosclerosis of the infrarenal aorta. *Surgery* 1991; 110:370-5; discussion 375-6.

124. Dubick MA, Hunter GC, Perez-Lizano E, Mar G, Geokas MC. Assessment of the role of pancreatic proteases in human abdominal aortic aneurysms and occlusive disease. *Clin Chim Acta* 1988; 177:1-10.
125. Busuttil RW, Abou-Zamzam AM, Machleder HI. Collagenase activity of the human aorta. A comparison of patients with and without abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg* 1980; 115:1373-8.
126. Sakalihasan N, Heyeres A, Nussgens BV, Limet R, Lapiere CM. Modifications of the extracellular matrix of aneurysmal abdominal aortas as a function of their size. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7:633-7.
127. Satta J, Haukipuro K, Kairaluoma MI, Juvonen T. Aminoterminal propeptide of type III procollagen in the follow-up of patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1997; 25:909-15.
128. Gandhi RH, Irizarry E, Cantor JO, et al. Analysis of elastin cross-linking and the connective tissue matrix of abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1994; 115:617-20.
129. Jones PA, Werb Z. Degradation of connective tissue matrices by macrophages. II. Influence of matrix composition on proteolysis of glycoproteins, elastin, and collagen by macrophages in culture. *J Exp Med* 1980; 152:1527-36.
130. Ricci MA, Strindberg G, Slaiby JM, et al. Anti-CD 18 monoclonal antibody slows experimental aortic aneurysm expansion. *J Vasc Surg* 1996; 23:301-7.
131. Satta J, Soini Y, Pollanen R, Paakko P, Juvonen T. Tenascin expression is associated with a chronic inflammatory process in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1997; 26:670-5.
132. Minion DJ, Wang Y, Lynch TG, Fox IJ, Prorok GD, Baxter BT. Soluble factors modulate changes in collagen gene expression in abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1993; 114:252-6; discussion 256-7.
133. Davis CA, 3rd, Pearce WH, Haines GK, Shah M, Koch AE. Increased ICAM-1 expression in aortic disease. *J Vasc Surg* 1993; 18:875-80.
134. Herron GS, Unemori E, Wong M, Rapp JH, Hibbs MH, Stoney RJ. Connective tissue proteinases and inhibitors in abdominal aortic aneurysms. Involvement of the vasa vasorum in the pathogenesis of aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1667-77.
135. Szekanecz Z, Shah MR, Harlow LA, Pearce WH, Koch AE. Interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha are involved in human aortic endothelial cell migration. The possible role of these cytokines in human aortic aneurysmal blood vessel growth. *Pathobiology* 1994; 62:134-9.
136. Thompson MM, Jones L, Nasim A, Sayers RD, Bell PR. Angiogenesis in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11:464-9.
137. Holmes DR, Liao S, Parks WC, Thompson RW. Medial neovascularization in abdominal aortic aneurysms: a histopathologic marker of aneurysmal degeneration with pathophysiologic implications. *J Vasc Surg* 1995; 21:761-71; discussion 771-2.
138. Adolph R, Vorp DA, Steed DL, Webster MW, Kameneva MV, Watkins SC. Cellular content and permeability of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1997; 25:916-26.
139. Di Martino E, Mantero S, Inzoli F, et al. Biomechanics of abdominal aortic aneurysm in the presence of endoluminal thrombus: experimental characterisation and structural static computational analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15:290-9.

140. Walker DI, Bloor K, Williams G, Gillie I. Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *Br J Surg* 1972; 59:609-14.
141. Rasmussen TE, Hallett JW, Jr. Inflammatory aortic aneurysms. A clinical review with new perspectives in pathogenesis. *Ann Surg* 1997; 225:155-64.
142. Arrive L, Correias JM, Leseche G, Ghebontni L, Tubiana JM. Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:1481-4.
143. Rijbroek A, Moll FL, von Dijk HA, Meijer R, Jansen JW. Inflammation of the abdominal aortic aneurysm wall. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8:41-6.
144. Rasmussen TE, Hallett JW, Jr., Metzger RL, et al. Genetic risk factors in inflammatory abdominal aortic aneurysms: polymorphic residue 70 in the HLA-DR B1 gene as a key genetic element. *J Vasc Surg* 1997; 25:356-64.
145. Sterpetti AV, Hunter WJ, Feldhaus RJ, et al. Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta: incidence, pathologic, and etiologic considerations. *J Vasc Surg* 1989; 9:643-9; discussion 649-50.
146. Nitecki SS, Hallett JW, Jr., Stanson AW, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysms: a case-control study. *J Vasc Surg* 1996; 23:860-8; discussion 868-9.
147. Pennell RC, Hollier LH, Lie JT, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysms: a thirty-year review. *J Vasc Surg* 1985; 2:859-69.
148. Crawford JL, Stowe CL, Safi HJ, Hallman CH, Crawford ES. Inflammatory aneurysms of the aorta. *J Vasc Surg* 1985; 2:113-24.
149. Fiorani P, Bondanini S, Faraglia V, et al. Clinical and therapeutical evaluation of inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *Int Angiol* 1986; 5:49-53.
150. Rose AG, Dent DM. Inflammatory variant of abdominal atherosclerotic aneurysm. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105:409-13.
151. Hansson GK, Jonasson L, Seifert PS, Stemme S. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989; 9:567-78.
152. Cid MC, Campo E, Ercilla G, et al. Immunohistochemical analysis of lymphoid and macrophage cell subsets and their immunologic activation markers in temporal arteritis. Influence of corticosteroid treatment. *Arthritis Rheum* 1989; 32:884-93.
153. O'Brien JP. A concept of diffuse actinic arteritis. The role of actinic damage to elastin in 'age change' and arteritis of the temporal artery and in polymyalgia rheumatica. *Br J Dermatol* 1978; 98:1-13.
154. Tilson MD. Similarities of an autoantigen in aneurysmal disease of the human abdominal aorta to a 36-kDa microfibril-associated bovine aortic glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 213:40-3.
155. Tanaka S, Toh Y, Mori R, Komori K, Okadome K, Sugimachi K. Possible role of cytomegalovirus in the pathogenesis of inflammatory aortic diseases: a preliminary report. *J Vasc Surg* 1992; 16:274-9.
156. Tanaka S, Komori K, Okadome K, Sugimachi K, Mori R. Detection of active cytomegalovirus infection in inflammatory aortic aneurysms with RNA polymerase chain reaction. *J Vasc Surg* 1994; 20:235-43.
157. Yonemitsu Y, Nakagawa K, Tanaka S, Mori R, Sugimachi K, Sueishi K. In situ detection of frequent and active infection of human cytomegalovirus in inflammatory abdominal aortic aneurysms: possible pathogenic role in sustained chronic inflammatory reaction. *Lab Invest* 1996; 74:723-36.

158. Numano F. Takayasu arteritis, Buerger disease and inflammatory abdominal aortic aneurysms: is there a common pathway in their pathogenesis? *Int J Cardiol* 1998; 66:S5-10.
159. Sharma BK, Jain S. A possible role of sex in determining distribution of lesions in Takayasu Arteritis. *Int J Cardiol* 1998; 66:S81-4.
160. Dobrin PB. Pathophysiology and pathogenesis of aortic aneurysms. *Current concepts. Surg Clin North Am* 1989; 69:687-703.
161. Newman DL, Gosling RG, King DH, Bowden NL. Pressure amplitude increase on unmatching the aortic-iliac junction of the dog. *Cardiovasc Res* 1973; 7:6-13.
162. Gosling RG, Newman DL, Bowden NL, Twinn KW. The area ration of normal aortic junctions. Aortic configuration and pulse-wave reflection. *Br J Radiol* 1971; 44:850-3.
163. Vollmar JF, Paes E, Pauschinger P, Henze E, Friesch A. Aortic aneurysms as late sequelae of above-knee amputation. *Lancet* 1989; 2:834-5.
164. Ailawadi G, Knipp BS, Lu G, et al. A nonintrinsic regional basis for increased infrarenal aortic MMP-9 expression and activity. *J Vasc Surg* 2003; 37:1059-66.
165. Flanigan DP, Quinn T, Kraft RO. Selective management of high risk patients with an abdominal aortic aneurysm. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150:171-6.
166. Cronenwett JL, Murphy TF, Zelenock GB, et al. Actuarial analysis of variables associated with rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1985; 98:472-83.
167. Sonesson B, Hansen F, Lanne T. Abdominal aortic aneurysm: a general defect in the vasculature with focal manifestations in the abdominal aorta? *J Vasc Surg* 1997; 26:247-54.
168. Sonesson B, Hansen F, Stale H, Lanne T. Compliance and diameter in the human abdominal aorta--the influence of age and sex. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7:690-7.
169. Hansen F, Mangell P, Sonesson B, Lanne T. Diameter and compliance in the human common carotid artery--variations with age and sex. *Ultrasound Med Biol* 1995; 21:1-9.
170. Leung DY, Glagov S, Mathews MB. Cyclic stretching stimulates synthesis of matrix components by arterial smooth muscle cells in vitro. *Science* 1976; 191:475-7.
171. Inzoli F, Boschetti F, Zappa M, Longo T, Fumero R. Biomechanical factors in abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7:667-74.
172. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, Ottinger LW. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection. *Circulation* 1977; 56:II161-4.
173. Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, Kennedy FE. Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus diameter. *J Vasc Surg* 2003; 37:724-32.
174. Bluth EI, Murphey SM, Hollier LH, Sullivan MA. Color flow Doppler in the evaluation of aortic aneurysms. *Int Angiol* 1990; 9:8-10.
175. Peattie RA, Schrader T, Bluth EI, Comstock CE. Development of turbulence in steady flow through models of abdominal aortic aneurysms. *J Ultrasound Med* 1994; 13:467-72.
176. Schrader T, Peattie RA, Bluth EI, Comstock CE. A qualitative investigation of turbulence in flow through a model abdominal aortic aneurysm. *Invest Radiol* 1992; 27:515-9.

177. Scherer PW. Flow in axisymmetrical glass model aneurysms. *J Biomech* 1973; 6:695-700.
178. Sugimoto N, Uyama C, Sugahara T, Yanagihara Y. Estimation of 2-D blood flow velocity map from cine-angiograms: algorithm using overlapping block set and illustration of vortex flow in abdominal aneurysm. *Med Biol Eng Comput* 1994; 32:S178-84.
179. Laustsen J, Paaske WP, Oyre S, Pedersen EM. Dynamic quantification, visualisation and animation of blood velocities and flows in infrarenal aortic aneurysms in vivo by three-dimensional MR phase velocity encoding. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9:383-8.
180. Asbury CL, Ruberti JW, Bluth EI, Peattie RA. Experimental investigation of steady flow in rigid models of abdominal aortic aneurysms. *Ann Biomed Eng* 1995; 23:29-39.
181. Johnston KW. Multicenter prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysm. Part II. Variables predicting morbidity and mortality. *J Vasc Surg* 1989; 9:437-47.
182. Mower WR, Quinones WJ, Gambhir SS. Effect of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysm wall stress. *J Vasc Surg* 1997; 26:602-8.
183. Pillari G, Chang JB, Zito J, et al. Computed tomography of abdominal aortic aneurysm. An in vivo pathological report with a note on dynamic predictors. *Arch Surg* 1988; 123:727-32.
184. Gregory AK, Yin NX, Capella J, Xia S, Newman KM, Tilson MD. Features of autoimmunity in the abdominal aortic aneurysm. *Arch Surg* 1996; 131:85-8.
185. Newman KM, Jean-Claude J, Li H, Ramey WG, Tilson MD. Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1994; 90:II224-7.
186. Carrell TW, Smith A, Burnand KG. Experimental techniques and models in the study of the development and treatment of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1999; 86:305-12.
187. Andrews EJ, White WJ, Bullock LP. Spontaneous aortic aneurysms in blotchy mice. *Am J Pathol* 1975; 78:199-210.
188. Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, et al. Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinases during aneurysm formation. *Nat Genet* 1997; 17:439-44.
189. Allaire E, Bruneval P, Mandet C, Becquemin JP, Michel JB. The immunogenicity of the extracellular matrix in arterial xenografts. *Surgery* 1997; 122:73-81.
190. Anidjar S, Salzmann JL, Gentric D, Lagneau P, Camilleri JP, Michel JB. Elastase-induced experimental aneurysms in rats. *Circulation* 1990; 82:973-81.
191. Nackman GB, Karkowski FJ, Halpern VJ, Gaetz HP, Tilson MD. Elastin degradation products induce adventitial angiogenesis in the Anidjar/Dobrin rat aneurysm model. *Surgery* 1997; 122:39-44.
192. Gertz SD, Kurgan A, Eisenberg D. Aneurysm of the rabbit common carotid artery induced by periarterial application of calcium chloride in vivo. *J Clin Invest* 1988; 81:649-56.
193. Freestone T, Turner RJ, Higman DJ, Lever MJ, Powell JT. Influence of hypercholesterolemia and adventitial inflammation on the development of aortic aneurysm in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:10-7.
194. Thornell LE, Norrgard O, Eriksson A, Vanderwee M, Angqvist KA. Abdominal aortic aneurysms: distribution of elastin, collagen I and III, and intermediate

- filament proteins desmin and vimentin--a comparison of familial and nonfamilial aneurysms. *Heart Vessels* 1986; 2:172-83.
195. Johansen K, Koepsell T. Familial tendency for abdominal aortic aneurysms. *Jama* 1986; 256:1934-6.
 196. Darling RC, 3rd, Brewster DC, Darling RC, et al. Are familial abdominal aortic aneurysms different? *J Vasc Surg* 1989; 10:39-43.
 197. Webster MW, Ferrell RE, St Jean PL, Majumder PP, Fogel SR, Steed DL. Ultrasound screening of first-degree relatives of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1991; 13:9-13; discussion 13-4.
 198. Bengtsson H, Norrgard O, Angquist KA, Ekberg O, Oberg L, Bergqvist D. Ultrasonographic screening of the abdominal aorta among siblings of patients with abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1989; 76:589-91.
 199. Tilson MD, Seashore MR. Human genetics of the abdominal aortic aneurysm. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158:129-32.
 200. Powell JT, Greenhalgh RM. Multifactorial inheritance of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1987; 1:29-31.
 201. Kuivaniemi H, Shibamura H, Arthur C, et al. Familial abdominal aortic aneurysms: collection of 233 multiplex families. *J Vasc Surg* 2003; 37:340-5.
 202. Abdominal aortic aneurysm. Report of a meeting of physicians and scientists, University College London Medical School. *Lancet* 1993; 341:215-20.
 203. Kontusaari S, Tromp G, Kuivaniemi H, Romanic AM, Prockop DJ. A mutation in the gene for type III procollagen (COL3A1) in a family with aortic aneurysms. *J Clin Invest* 1990; 86:1465-73.
 204. van Keulen CJ, van de Akker E, Pals G, Rauwerda JA. The role of type III collagen in the development of familial abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18:65-70.
 205. Dietz HC. New insights into the genetic basis of aortic aneurysms. *Monogr Pathol* 1995; 37:144-55.
 206. Keating MT. On the trail of genetic culprits in Williams syndrome. *Cardiovasc Res* 1997; 36:134-7.
 207. Powell JT, Bashir A, Dawson S, et al. Genetic variation on chromosome 16 is associated with abdominal aortic aneurysm. *Clin Sci (Lond)* 1990; 78:13-6.
 208. Cohen JR, Sarfati I, Ratner L, Tilson D. Alpha 1-antitrypsin phenotypes in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Surg Res* 1990; 49:319-21.
 209. Ramsbottom D, Fitzgerald P, Grace PA, et al. Biochemical and molecular genetic studies of abdominal aortic aneurysm in an Irish population. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8:716-22.
 210. Elzouki AN, Eriksson S. Abdominal aortic aneurysms and alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Intern Med* 1994; 236:587-91.
 211. Brophy CM, Marks WH, Reilly JM, Tilson MD. Decreased tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) in abdominal aortic aneurysm tissue: a preliminary report. *J Surg Res* 1991; 50:653-7.
 212. Vine N, Powell JT. Metalloproteinases in degenerative aortic disease. *Clin Sci (Lond)* 1991; 81:233-9.
 213. Reilly JM, Brophy CM, Tilson MD. Characterization of an elastase from aneurysmal aorta which degrades intact aortic elastin. *Ann Vasc Surg* 1992; 6:499-502.

214. Tilson MD, Reilly JM, Brophy CM, Webster EL, Barnett TR. Expression and sequence of the gene for tissue inhibitor of metalloproteinases in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1993; 18:266-70.
215. Jones GT, Phillips VL, Harris EL, Rossaak JI, van Rij AM. Functional matrix metalloproteinase-9 polymorphism (C-1562T) associated with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003; 38:1363-7.
216. Tromp G, Wu Y, Prockop DJ, et al. Sequencing of cDNA from 50 unrelated patients reveals that mutations in the triple-helical domain of type III procollagen are an infrequent cause of aortic aneurysms. *J Clin Invest* 1993; 91:2539-45.
217. Powell J, Greenhalgh RM. Cellular, enzymatic, and genetic factors in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1989; 9:297-304.
218. Mukherjee D, Mayberry JC, Inahara T, Greig JD. The relationship of the abdominal aortic aneurysm to the tortuous internal carotid artery. Is there one? *Arch Surg* 1989; 124:955-6.
219. Ward AS. Aortic aneurysmal disease. A generalized dilating diathesis. *Arch Surg* 1992; 127:990-1.
220. Lawrence PF, Wallis C, Dobrin PB, et al. Peripheral aneurysms and arteriomegaly: is there a familial pattern? *J Vasc Surg* 1998; 28:599-605.
221. Lawrence PF, Lorenzo-Rivero S, Lyon JL. The incidence of iliac, femoral, and popliteal artery aneurysms in hospitalized patients. *J Vasc Surg* 1995; 22:409-15; discussion 415-6.
222. Hollier LH, Stanson AW, Gloviczki P, et al. Arteriomegaly: classification and morbid implications of diffuse aneurysmal disease. *Surgery* 1983; 93:700-8.
223. Norrgard O, Rais O, Angquist KA. Familial occurrence of abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1984; 95:650-6.
224. Wills A, Thompson MM, Crowther M, Sayers RD, Bell PR. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms--cellular and biochemical mechanisms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12:391-400.
225. Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *Faseb J* 1991; 5:2145-54.
226. Thompson RW, Parks WC. Role of matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysms. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 800:157-74.
227. Cohen JR, Mandell C, Wise L. Characterization of human aortic elastase found in patients with abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165:301-4.
228. Cannon DJ, Read RC. Blood elastolytic activity in patients with aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:10-5.
229. Brown SL, Backstrom B, Busuttil RW. A new serum proteolytic enzyme in aneurysm pathogenesis. *J Vasc Surg* 1985; 2:393-9.
230. Newman KM, Ogata Y, Malon AM, et al. Identification of matrix metalloproteinases 3 (stromelysin-1) and 9 (gelatinase B) in abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1315-20.
231. Newman KM, Malon AM, Shin RD, Scholes JV, Ramey WG, Tilson MD. Matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysm: characterization, purification, and their possible sources. *Connect Tissue Res* 1994; 30:265-76.
232. Thompson RW. Basic science of abdominal aortic aneurysms: emerging therapeutic strategies for an unresolved clinical problem. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11:504-18.

233. Elmore JR, Keister BF, Franklin DP, Youkey JR, Carey DJ. Expression of matrix metalloproteinases and TIMPs in human abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1998; 12:221-8.
234. McMillan WD, Pearce WH. Increased plasma levels of metalloproteinase-9 are associated with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999; 29:122-7; discussion 127-9.
235. Pyo R, Lee JK, Shipley JM, et al. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest* 2000; 105:1641-9.
236. Thompson RW, Holmes DR, Mertens RA, et al. Production and localization of 92-kilodalton gelatinase in abdominal aortic aneurysms. An elastolytic metalloproteinase expressed by aneurysm-infiltrating macrophages. *J Clin Invest* 1995; 96:318-26.
237. Newman KM, Jean-Claude J, Li H, et al. Cellular localization of matrix metalloproteinases in the abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg* 1994; 20:814-20.
238. Patel MI, Melrose J, Ghosh P, Appleberg M. Increased synthesis of matrix metalloproteinases by aortic smooth muscle cells is implicated in the etiopathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1996; 24:82-92.
239. Keen RR, Nolan KD, Cipollone M, et al. Interleukin-1 beta induces differential gene expression in aortic smooth muscle cells. *J Vasc Surg* 1994; 20:774-84; discussion 784-6.
240. Aimes RT, Quigley JP. Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4- and 1/4-length fragments. *J Biol Chem* 1995; 270:5872-6.
241. McMillan WD, Patterson BK, Keen RR, Pearce WH. In situ localization and quantification of seventy-two-kilodalton type IV collagenase in aneurysmal, occlusive, and normal aorta. *J Vasc Surg* 1995; 22:295-305.
242. Irizarry E, Newman KM, Gandhi RH, et al. Demonstration of interstitial collagenase in abdominal aortic aneurysm disease. *J Surg Res* 1993; 54:571-4.
243. Welgus HG, Campbell EJ, Cury JD, et al. Neutral metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes. Enzyme profile, regulation, and expression during cellular development. *J Clin Invest* 1990; 86:1496-502.
244. Pentland AP, Shapiro SD, Welgus HG. Agonist-induced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases and metalloproteinases by human macrophages is regulated by endogenous prostaglandin E2 synthesis. *J Invest Dermatol* 1995; 104:52-7.
245. Okada Y, Nagase H, Harris ED, Jr. A metalloproteinase from human rheumatoid synovial fibroblasts that digests connective tissue matrix components. Purification and characterization. *J Biol Chem* 1986; 261:14245-55.
246. Suzuki K, Enghild JJ, Morodomi T, Salvesen G, Nagase H. Mechanisms of activation of tissue procollagenase by matrix metalloproteinase 3 (stromelysin). *Biochemistry* 1990; 29:10261-70.
247. Shapiro SD, Kobayashi DK, Ley TJ. Cloning and characterization of a unique elastolytic metalloproteinase produced by human alveolar macrophages. *J Biol Chem* 1993; 268:23824-9.

248. Curci JA, Liao S, Huffman MD, Shapiro SD, Thompson RW. Expression and localization of macrophage elastase (matrix metalloproteinase-12) in abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest* 1998; 102:1900-10.
249. Tromholt N, Jorgensen SJ, Hesse B, Hansen MS. In vivo demonstration of focal fibrinolytic activity in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7:675-9.
250. Plow EF, Herren T, Redlitz A, Miles LA, Hoover-Plow JL. The cell biology of the plasminogen system. *Faseb J* 1995; 9:939-45.
251. Montgomery AM, De Clerck YA, Langley KE, Reisfeld RA, Mueller BM. Melanoma-mediated dissolution of extracellular matrix: contribution of urokinase-dependent and metalloproteinase-dependent proteolytic pathways. *Cancer Res* 1993; 53:693-700.
252. He CS, Wilhelm SM, Pentland AP, et al. Tissue cooperation in a proteolytic cascade activating human interstitial collagenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:2632-6.
253. Loskutoff DJ, Sawdey M, Mimuro J. Type 1 plasminogen activator inhibitor. *Prog Hemost Thromb* 1989; 9:87-115.
254. Wilhelm SM, Collier IE, Marmer BL, Eisen AZ, Grant GA, Goldberg GI. SV40-transformed human lung fibroblasts secrete a 92-kDa type IV collagenase which is identical to that secreted by normal human macrophages. *J Biol Chem* 1989; 264:17213-21.
255. Reilly JM, Sicard GA, Lucore CL. Abnormal expression of plasminogen activators in aortic aneurysmal and occlusive disease. *J Vasc Surg* 1994; 19:865-72.
256. Jean-Claude J, Newman KM, Li H, Gregory AK, Tilson MD. Possible key role for plasmin in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1994; 116:472-8.
257. Allaire E, Hasenstab D, Kenagy RD, Starcher B, Clowes MM, Clowes AW. Prevention of aneurysm development and rupture by local overexpression of plasminogen activator inhibitor-1. *Circulation* 1998; 98:249-55.
258. Cohen JR, Mandell C, Chang JB, Wise L. Elastin metabolism of the infrarenal aorta. *J Vasc Surg* 1988; 7:210-4.
259. Cohen JR, Sarfati I, Danna D, Wise L. Smooth muscle cell elastase, atherosclerosis, and abdominal aortic aneurysms. *Ann Surg* 1992; 216:327-30; discussion 330-2.
260. Allaire E, Forough R, Clowes M, Starcher B, Clowes AW. Local overexpression of TIMP-1 prevents aortic aneurysm degeneration and rupture in a rat model. *J Clin Invest* 1998; 102:1413-20.
261. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4:197-250.
262. Tamarina NA, McMillan WD, Shively VP, Pearce WH. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in aneurysms and normal aorta. *Surgery* 1997; 122:264-71; discussion 271-2.
263. Koch AE, Haines GK, Rizzo RJ, et al. Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *Am J Pathol* 1990; 137:1199-213.
264. Brophy CM, Reilly JM, Smith GJ, Tilson MD. The role of inflammation in nonspecific abdominal aortic aneurysm disease. *Ann Vasc Surg* 1991; 5:229-33.
265. Beckman EN. Plasma cell infiltrates in atherosclerotic abdominal aortic aneurysms. *Am J Clin Pathol* 1986; 85:21-4.

266. Walton LJ, Powell JT, Parums DV. Unrestricted usage of immunoglobulin heavy chain genes in B cells infiltrating the wall of atherosclerotic abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis* 1997; 135:65-71.
267. Holmes DR, Wester W, Thompson RW, Reilly JM. Prostaglandin E2 synthesis and cyclooxygenase expression in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1997; 25:810-5.
268. Shapiro SD, Campbell EJ, Senior RM, Welgus HG. Proteinases secreted by human mononuclear phagocytes. *J Rheumatol Suppl* 1991; 27:95-8.
269. Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, et al. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. *Circ Res* 1994; 75:181-9.
270. Szekanecz Z, Shah MR, Pearce WH, Koch AE. Human atherosclerotic abdominal aortic aneurysms produce interleukin (IL)-6 and interferon-gamma but not IL-2 and IL-4: the possible role for IL-6 and interferon-gamma in vascular inflammation. *Agents Actions* 1994; 42:159-62.
271. Koch AE, Kunkel SL, Pearce WH, et al. Enhanced production of the chemotactic cytokines interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol* 1993; 142:1423-31.
272. Moyer CF, Sajuthi D, Tulli H, Williams JK. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis. *Am J Pathol* 1991; 138:951-60.
273. Pearce WH, Sweis I, Yao JS, McCarthy WJ, Koch AE. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha release in normal and diseased human infrarenal aortas. *J Vasc Surg* 1992; 16:784-9.
274. Pober J, Cotran RS. What can be learned from the expression of endothelial adhesion molecules in tissues? *Lab Invest* 1991; 64:301-5.
275. Rock CS, Lowry SF. Tumor necrosis factor-alpha. *J Surg Res* 1991; 51:434-45.
276. Warner SJ, Libby P. Human vascular smooth muscle cells. Target for and source of tumor necrosis factor. *J Immunol* 1989; 142:100-9.
277. Ingber DE, Folkman J. How does extracellular matrix control capillary morphogenesis? *Cell* 1989; 58:803-5.
278. Herron GS, Banda MJ, Clark EJ, Gavrilovic J, Werb Z. Secretion of metalloproteinases by stimulated capillary endothelial cells. II. Expression of collagenase and stromelysin activities is regulated by endogenous inhibitors. *J Biol Chem* 1986; 261:2814-8.
279. Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M, Bhardwaj R, Sorg C. Macrophages and angiogenesis. *J Leukoc Biol* 1994; 55:410-22.
280. Dvorak HF, Sioussat TM, Brown LF, et al. Distribution of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in tumors: concentration in tumor blood vessels. *J Exp Med* 1991; 174:1275-8.
281. Loppnow H, Libby P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. *J Clin Invest* 1990; 85:731-8.
282. Lee SH, Soyoola E, Chanmugam P, et al. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 1992; 267:25934-8.
283. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:7384-8.
284. Corcoran ML, Stetler-Stevenson WG, Brown PD, Wahl LM. Interleukin 4 inhibition of prostaglandin E2 synthesis blocks interstitial collagenase and 92-kDa

- type IV collagenase/gelatinase production by human monocytes. *J Biol Chem* 1992; 267:515-9.
285. Shapiro SD, Kobayashi DK, Pentland AP, Welgus HG. Induction of macrophage metalloproteinases by extracellular matrix. Evidence for enzyme- and substrate-specific responses involving prostaglandin-dependent mechanisms. *J Biol Chem* 1993; 268:8170-5.
 286. Arias-Negrete S, Keller K, Chadee K. Proinflammatory cytokines regulate cyclooxygenase-2 mRNA expression in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 208:582-9.
 287. Henderson EL, Geng YJ, Sukhova GK, Whittemore AD, Knox J, Libby P. Death of smooth muscle cells and expression of mediators of apoptosis by T lymphocytes in human abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1999; 99:96-104.
 288. Thompson RW, Liao S, Curci JA. Vascular smooth muscle cell apoptosis in abdominal aortic aneurysms. *Coron Artery Dis* 1997; 8:623-31.
 289. Walton LJ, Franklin IJ, Bayston T, et al. Inhibition of prostaglandin E2 synthesis in abdominal aortic aneurysms: implications for smooth muscle cell viability, inflammatory processes, and the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1999; 100:48-54.
 290. Carlos TM, Harlan JM. Membrane proteins involved in phagocyte adherence to endothelium. *Immunol Rev* 1990; 114:5-28.
 291. Dobrin PB, Baumgartner N, Anidjar S, Chejfec G, Mrkvicka R. Inflammatory aspects of experimental aneurysms. Effect of methylprednisolone and cyclosporine. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 800:74-88.
 292. Miralles M, Wester W, Sicard GA, Thompson R, Reilly JM. Indomethacin inhibits expansion of experimental aortic aneurysms via inhibition of the cox2 isoform of cyclooxygenase. *J Vasc Surg* 1999; 29:884-92; discussion 892-3.
 293. Hingorani A, Ascher E, Scheinman M, et al. The effect of tumor necrosis factor binding protein and interleukin-1 receptor antagonist on the development of abdominal aortic aneurysms in a rat model. *J Vasc Surg* 1998; 28:522-6.
 294. Capella JF, Paik DC, Yin NX, Gervasoni JE, Tilson MD. Complement activation and subclassification of tissue immunoglobulin G in the abdominal aortic aneurysm. *J Surg Res* 1996; 65:31-3.
 295. Doherty M, Richards N, Hornby J, Powell R. Relation between synovial fluid C3 degradation products and local joint inflammation in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and crystal associated arthropathy. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:190-7.
 296. Quigg RJ. Glomerular injury induced by antibody and complement. *Semin Nephrol* 1991; 11:259-67.
 297. Yen HC, Lee FY, Chau LY. Analysis of the T cell receptor V beta repertoire in human aortic aneurysms. *Atherosclerosis* 1997; 135:29-36.
 298. Myerson D, Hackman RC, Nelson JA, Ward DC, McDougall JK. Widespread presence of histologically occult cytomegalovirus. *Hum Pathol* 1984; 15:430-9.
 299. Hendrix MG, Dormans PH, Kitslaar P, Bosman F, Bruggeman CA. The presence of cytomegalovirus nucleic acids in arterial walls of atherosclerotic and nonatherosclerotic patients. *Am J Pathol* 1989; 134:1151-7.
 300. Hendrix MG, Salimans MM, van Boven CP, Bruggeman CA. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990; 136:23-8.

301. Lemstrom KB, Bruning JH, Bruggeman CA, Lautenschlager IT, Hayry PJ. Cytomegalovirus infection enhances smooth muscle cell proliferation and intimal thickening of rat aortic allografts. *J Clin Invest* 1993; 92:549-58.
302. Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, et al. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J Infect Dis* 1990; 161:618-25.
303. Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Saikku P. *Chlamydia pneumoniae*-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* 1993; 87:1130-4.
304. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2:983-6.
305. Leinonen M, Linnanmaki E, Mattila K, et al. Circulating immune complexes containing chlamydial lipopolysaccharide in acute myocardial infarction. *Microb Pathog* 1990; 9:67-73.
306. Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, Wang SP, Weiss NS, Daling JR. Association of prior infection with *Chlamydia pneumoniae* and angiographically demonstrated coronary artery disease. *Jama* 1992; 268:68-72.
307. Thom DH, Wang SP, Grayston JT, et al. *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:547-51.
308. Kuo CC, Shor A, Campbell LA, Fukushi H, Patton DL, Grayston JT. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis* 1993; 167:841-9.
309. Kuo CC, Gown AM, Benditt EP, Grayston JT. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1501-4.
310. Campbell LA, O'Brien ER, Cappuccio AL, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* TWAR in human coronary atherectomy tissues. *J Infect Dis* 1995; 172:585-8.
311. Kuo CC, Grayston JT, Campbell LA, Goo YA, Wissler RW, Benditt EP. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in coronary arteries of young adults (15-34 years old). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:6911-4.
312. Juvonen J, Juvonen T, Laurila A, et al. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in the walls of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1997; 25:499-505.
313. Halme S, Juvonen T, Laurila A, et al. *Chlamydia pneumoniae* reactive T lymphocytes in the walls of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Clin Invest* 1999; 29:546-52.
314. Petersen E, Boman J, Wagberg F, Angquist KA. Presence of *Chlamydia pneumoniae* in abdominal aortic aneurysms is not associated with increased activity of matrix metalloproteinases. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24:365-9.
315. Gerlis LM. The significance of adventitial infiltrations in coronary atherosclerosis. *Br Heart J* 1956; 18:166-72.
316. Schwartz CJ, Mitchell JR. Cellular infiltration of the human arterial adventitia associated with atheromatous plaques. *Circulation* 1962; 26:73-8.
317. Vorp DA, Federspiel WJ, Webster MW. Does laminated intraluminal thrombus within abdominal aortic aneurysm cause anoxia of the aortic wall? *J Vasc Surg* 1996; 23:540-1.
318. Thompson RW. Reflections on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Surg* 2002; 10:389-94.

319. Malinow MR, Maruffo CA, Perley AM. Experimental atherosclerosis in squirrel monkeys (*Saimiri sciurea*). *J Pathol Bacteriol* 1966; 92:491-510.
320. Strickland HL, Bond MG. Aneurysms in a large colony of squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Lab Anim Sci* 1983; 33:589-92.
321. DePalma RG, Koletsky S, Bellon EM, Insull W, Jr. Failure of regression of atherosclerosis in dogs with moderate cholesterolemia. *Atherosclerosis* 1977; 27:297-310.
322. Zarins CK, Glagov S, Vesselinovitch D, Wissler RW. Aneurysm formation in experimental atherosclerosis: relationship to plaque evolution. *J Vasc Surg* 1990; 12:246-56.
323. Zarins CK, Xu CP, Glagov S. Aneurysmal enlargement of the aorta during regression of experimental atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1992; 15:90-8; discussion 99-101.
324. Tilson MD. Atherosclerosis and aneurysm disease. *J Vasc Surg* 1990; 12:371-2.
325. Tilson MD. Aortic aneurysms and atherosclerosis. *Circulation* 1992; 85:378-9.
326. Reilly JM, Tilson MD. Incidence and etiology of abdominal aortic aneurysms. *Surg Clin North Am* 1989; 69:705-11.
327. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112:1018-31.
328. Norrgard O, Angquist KA, Dahlen G. High concentrations of Lp(a) lipoprotein in serum are common among patients with abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol* 1988; 7:46-9.
329. Norrgard O, Angquist KA, Johnson O. Familial aortic aneurysms: serum concentrations of triglyceride, cholesterol, HDL-cholesterol and (VLDL + LDL)-cholesterol. *Br J Surg* 1985; 72:113-6.
330. Louwrens HD, Adamson J, Powell JT, Greenhalgh RM. Risk factors for atherosclerosis in men with stenosing or aneurysmal disease of the abdominal aorta. *Int Angiol* 1993; 12:21-4.
331. Wilkink AB, Quick CR. Epidemiology and potential for prevention of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1998; 85:155-62.
332. MacSweeney ST, O'Meara M, Alexander C, O'Malley MK, Powell JT, Greenhalgh RM. High prevalence of unsuspected abdominal aortic aneurysm in patients with confirmed symptomatic peripheral or cerebral arterial disease. *Br J Surg* 1993; 80:582-4.
333. Allardice JT, Allwright GJ, Wafula JM, Wyatt AP. High prevalence of abdominal aortic aneurysm in men with peripheral vascular disease: screening by ultrasonography. *Br J Surg* 1988; 75:240-2.
334. Bengtsson H, Ekberg O, Aspelin P, Takolander R, Bergqvist D. Abdominal aortic dilatation in patients operated on for carotid artery stenosis. *Acta Chir Scand* 1988; 154:441-5.
335. Clifton MA. Familial abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1977; 64:765-6.
336. Halloran BG, Baxter BT. Pathogenesis of aneurysms. *Semin Vasc Surg* 1995; 8:85-92.
337. Fryer JA, Myers PC, Appleberg M. Carotid intraplaque hemorrhage: the significance of neovascularity. *J Vasc Surg* 1987; 6:341-9.
338. Bickerstaff LK, Hollier LH, Van Peenen HJ, Melton LJ, 3rd, Pairolero PC, Cherry KJ. Abdominal aortic aneurysms: the changing natural history. *J Vasc Surg* 1984; 1:6-12.

339. Takei H, Ishikawa S, Otaki A, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm and occlusive peripheral vascular disease in Japanese residents. *Surg Today* 1995; 25:608-11.
340. Lederle FA, Walker JM, Reinke DB. Selective screening for abdominal aortic aneurysms with physical examination and ultrasound. *Arch Intern Med* 1988; 148:1753-6.
341. O'Kelly TJ, Heather BP. General practice-based population screening for abdominal aortic aneurysms: a pilot study. *Br J Surg* 1989; 76:479-80.
342. Bengtsson H, Bergqvist D, Ekberg O, Janzon L. A population based screening of abdominal aortic aneurysms (AAA). *Eur J Vasc Surg* 1991; 5:53-7.
343. Akkersdijk GJ, Puylaert JB, de Vries AC. Abdominal aortic aneurysm as an incidental finding in abdominal ultrasonography. *Br J Surg* 1991; 78:1261-3.
344. Holdsworth JD. Screening for abdominal aortic aneurysm in Northumberland. *Br J Surg* 1994; 81:710-2.
345. Simoni G, Pastorino C, Perrone R, et al. Screening for abdominal aortic aneurysms and associated risk factors in a general population. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10:207-10.
346. Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *Br J Surg* 1995; 82:1066-70.
347. Pleumeekers HJ, Hoes AW, van der Does E, et al. Aneurysms of the abdominal aorta in older adults. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142:1291-9.
348. Johnson G, Jr., Avery A, McDougal EG, Burnham SJ, Keagy BA. Aneurysms of the abdominal aorta. Incidence in blacks and whites in North Carolina. *Arch Surg* 1985; 120:1138-40.
349. Turk KA. The post-mortem incidence of abdominal aortic aneurysm. *Proc R Soc Med* 1965; 58:869-70.
350. McFarlane MJ. The epidemiologic necropsy for abdominal aortic aneurysm. *Jama* 1991; 265:2085-8.
351. Bengtsson H, Bergqvist D, Sternby NH. Increasing prevalence of abdominal aortic aneurysms. A necropsy study. *Eur J Surg* 1992; 158:19-23.
352. Eickhoff JH. Incidence of diagnosis, operation and death from abdominal aortic aneurysms in Danish hospitals: results from a nation-wide survey, 1977-1990. *Eur J Surg* 1993; 159:619-23.
353. Melton LJ, 3rd, Bickerstaff LK, Hollier LH, et al. Changing incidence of abdominal aortic aneurysms: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1984; 120:379-86.
354. Castleden WM, Mercer JC. Abdominal aortic aneurysms in Western Australia: descriptive epidemiology and patterns of rupture. *Br J Surg* 1985; 72:109-12.
355. Fowkes FG, Macintyre CC, Ruckley CV. Increasing incidence of aortic aneurysms in England and Wales. *Bmj* 1989; 298:33-5.
356. Naylor AR, Webb J, Fowkes FG, Ruckley CV. Trends in abdominal aortic aneurysm surgery in Scotland (1971-1984). *Eur J Vasc Surg* 1988; 2:217-21.
357. Gillum RF. Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:1289-98.
358. Drott C, Arfvidsson B, Ortenwall P, Lundholm K. Age-standardized incidence of ruptured aortic aneurysm in a defined Swedish population between 1952 and 1988: mortality rate and operative results. *Br J Surg* 1992; 79:175-9.
359. Ingoldby CJ, Wujanto R, Mitchell JE. Impact of vascular surgery on community mortality from ruptured aortic aneurysms. *Br J Surg* 1986; 73:551-3.

360. Johansson G, Swedenborg J. Ruptured abdominal aortic aneurysms: a study of incidence and mortality. *Br J Surg* 1986; 73:101-3.
361. Mealy K, Salman A. The true incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2:405-8.
362. Thomas PR, Stewart RD. Abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1988; 75:733-6.
363. Budd JS, Finch DR, Carter PG. A study of the mortality from ruptured abdominal aortic aneurysms in a district community. *Eur J Vasc Surg* 1989; 3:351-4.
364. Strachan DP. Predictors of death from aortic aneurysm among middle-aged men: the Whitehall study. *Br J Surg* 1991; 78:401-4.
365. Hammond EC, Garfinkel L. Coronary heart disease, stroke, and aortic aneurysm. *Arch Environ Health* 1969; 19:167-82.
366. Lilienfeld DE, Gunderson PD, Sprafka JM, Vargas C. Epidemiology of aortic aneurysms: I. Mortality trends in the United States, 1951 to 1981. *Arteriosclerosis* 1987; 7:637-43.
367. Lindholt JS, Henneberg EW, Fasting H, Juul S. Hospital based screening of 65-73 year old men for abdominal aortic aneurysms in the county of Viborg, Denmark. *J Med Screen* 1996; 3:43-6.
368. Muluk SC, Gertler JP, Brewster DC, et al. Presentation and patterns of aortic aneurysms in young patients. *J Vasc Surg* 1994; 20:880-6; discussion 887-8.
369. Auerbach O, Garfinkel L. Atherosclerosis and aneurysm of aorta in relation to smoking habits and age. *Chest* 1980; 78:805-9.
370. Cabellon S, Jr., Moncrief CL, Pierre DR, Cavanaugh DG. Incidence of abdominal aortic aneurysms in patients with atheromatous arterial disease. *Am J Surg* 1983; 146:575-6.
371. Twomey A, Twomey E, Wilkins RA, Lewis JD. Unrecognised aneurysmal disease in male hypertensive patients. *Int Angiol* 1986; 5:269-73.
372. Kahn HA. The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: report on eight and one-half years of observation. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966; 19:1-125.
373. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976; 2:1525-36.
374. Lindholt JS, Heegaard NH, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW, Heickendorff L. Smoking, but not lipids, lipoprotein(a) and antibodies against oxidised LDL, is correlated to the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21:51-6.
375. Lindholt JS, Jorgensen B, Klitgaard NA, Henneberg EW. Systemic levels of cotinine and elastase, but not pulmonary function, are associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26:418-22.
376. Hobbs SD, Claridge MW, Quick CR, Day NE, Bradbury AW, Wilmink AB. LDL cholesterol is associated with small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26:618-22.
377. Bengtsson H, Sonesson B, Lanne T, et al. Prevalence of abdominal aortic aneurysm in the offspring of patients dying from aneurysm rupture. *Br J Surg* 1992; 79:1142-3.
378. Adams DC, Tulloh BR, Galloway SW, Shaw E, Tulloh AJ, Poskitt KR. Familial abdominal aortic aneurysm: prevalence and implications for screening. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7:709-12.

379. Adamson J, Powell JT, Greenhalgh RM. Selection for screening for familial aortic aneurysms. *Br J Surg* 1992; 79:897-8.
380. Webster MW, St Jean PL, Steed DL, Ferrell RE, Majumder PP. Abdominal aortic aneurysm: results of a family study. *J Vasc Surg* 1991; 13:366-72.
381. Cannon DJ, Casteel L, Read RC. Abdominal aortic aneurysm, Leriche's syndrome, inguinal herniation, and smoking. *Arch Surg* 1984; 119:387-9.
382. Ellis M, Powell JT, Greenhalgh RM. Limitations of ultrasonography in surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1991; 78:614-6.
383. Beede SD, Ballard DJ, James EM, Ilstrup DM, Hallet JW, Jr. Positive predictive value of clinical suspicion of abdominal aortic aneurysm. Implications for efficient use of abdominal ultrasonography. *Arch Intern Med* 1990; 150:549-51.
384. Lee KR, Walls WJ, Martin NL, Templeton AW. A practical approach to the diagnosis of abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1975; 78:195-201.
385. Brewster DC, Darling RC, Raines JK, et al. Assessment of abdominal aortic aneurysm size. *Circulation* 1977; 56:1164-9.
386. Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneberg EW, Fasting H. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17:472-5.
387. Maloney JD, Pairolero PC, Smith SF, Jr., Hattery RR, Brakke DM, Spittell JA, Jr. Ultrasound evaluation of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1977; 56:1180-5.
388. Ernst CB. Abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 1993; 328:1167-72.
389. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. Variability in measurement of abdominal aortic aneurysms. Abdominal Aortic Aneurysm Detection and Management Veterans Administration Cooperative Study Group. *J Vasc Surg* 1995; 21:945-52.
390. Akkersdijk GJ, Puylaert JB, Coerkamp EG, de Vries AC. Accuracy of ultrasonographic measurement of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1994; 81:376.
391. Leopold GR, Goldberger LE, Bernstein EF. Ultrasonic detection and evaluation of abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1972; 72:939-45.
392. Yucel EK, Fillmore DJ, Knox TA, Waltman AC. Sonographic measurement of abdominal aortic diameter: interobserver variability. *J Ultrasound Med* 1991; 10:681-3.
393. Pedersen OM, Aslaksen A, Vik-Mo H. Ultrasound measurement of the luminal diameter of the abdominal aorta and iliac arteries in patients without vascular disease. *J Vasc Surg* 1993; 17:596-601.
394. Thomas PR, Shaw JC, Ashton HA, Kay DN, Scott RA. Accuracy of ultrasound in a screening programme for abdominal aortic aneurysms. *J Med Screen* 1994; 1:3-6.
395. Todd GJ, Nowygrod R, Benvenisty A, Buda J, Reemtsma K. The accuracy of CT scanning in the diagnosis of abdominal and thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1991; 13:302-10.
396. Gomes MN, Choyke PL. Improved identification of renal arteries in patients with aortic aneurysms by means of high-resolution computed tomography. *J Vasc Surg* 1987; 6:262-8.
397. Tennant WG, Hartnell GG, Baird RN, Horrocks M. Radiologic investigation of abdominal aortic aneurysm disease: comparison of three modalities in staging and the detection of inflammatory change. *J Vasc Surg* 1993; 17:703-9.

398. Sallevelt PE, Barentsz JO, Ruijs SJ, Heijstraten FM, Buskens FG, Strijk SP. Role of MR imaging in the preoperative evaluation of atherosclerotic abdominal aortic aneurysms. *Radiographics* 1994; 14:87-98; discussion 99.
399. Kaufman JA, Yucel EK, Waltman AC, et al. MR angiography in the preoperative evaluation of abdominal aortic aneurysms: a preliminary study. *J Vasc Interv Radiol* 1994; 5:489-96.
400. Ecklund K, Hartnell GG, Hughes LA, Stokes KR, Finn JP. MR angiography as the sole method in evaluating abdominal aortic aneurysms: correlation with conventional techniques and surgery. *Radiology* 1994; 192:345-50.
401. Engellau L, Larsson EM, Albrechtsson U, et al. Magnetic resonance imaging and MR angiography of endoluminally treated abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15:212-9.
402. Pleumeekers HJ, Hoes AW, van der Does E, van Urk H, Grobbee DE. Epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8:119-28.
403. Law MR, Morris J, Wald NJ. Screening for abdominal aortic aneurysms. *J Med Screen* 1994; 1:110-5; discussion 115-6.
404. Greenhalgh RM. Prognosis of abdominal aortic aneurysm. *Bmj* 1990; 301:136.
405. Nevitt MP, Ballard DJ, Hallett JW, Jr. Prognosis of abdominal aortic aneurysms. A population-based study. *N Engl J Med* 1989; 321:1009-14.
406. Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, Cheng SE, Peetz DJ, Jr. Factors influencing enlargement rate of small abdominal aortic aneurysms. *J Surg Res* 1987; 43:211-9.
407. Glimaker H, Holmberg L, Elvin A, et al. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5:125-30.
408. Stonebridge PA, Draper T, Kelman J, et al. Growth rate of infrarenal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11:70-3.
409. Kremer H, Weigold B, Dobrinski W, Schreiber MA, Zollner N. [Sonographic observation of the course of aneurysms of the abdominal aorta]. *Klin Wochenschr* 1984; 62:1120-5.
410. Bernstein EF, Chan EL. Abdominal aortic aneurysm in high-risk patients. Outcome of selective management based on size and expansion rate. *Ann Surg* 1984; 200:255-63.
411. Littooy FN, Steffan G, Greisler HP, White TL, Baker WH. Use of sequential B-mode ultrasonography to manage abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg* 1989; 124:419-21.
412. Limet R, Sakalihassan N, Albert A. Determination of the expansion rate and incidence of rupture of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1991; 14:540-8.
413. Wolf YG, Thomas WS, Brennan FJ, Goff WG, Sise MJ, Bernstein EF. Computed tomography scanning findings associated with rapid expansion of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1994; 20:529-35; discussion 535-8.
414. Bengtsson H, Nilsson P, Bergqvist D. Natural history of abdominal aortic aneurysm detected by screening. *Br J Surg* 1993; 80:718-20.
415. Brown PM, Pattenden R, Gutelius JR. The selective management of small abdominal aortic aneurysms: the Kingston study. *J Vasc Surg* 1992; 15:21-5; discussion 25-7.
416. Collin J, Heather B, Walton J. Growth rates of subclinical abdominal aortic aneurysms--implications for review and rescreening programmes. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5:141-4.

417. Guirguis EM, Barber GG. The natural history of abdominal aortic aneurysms. *Am J Surg* 1991; 162:481-3.
418. Lobato AC, Puech-Leao P. Predictive factors for rupture of thoracoabdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1998; 27:446-53.
419. Perko MJ, Schroeder TV, Olsen PS, Jensen LP, Lorentzen JE. Natural history of abdominal aortic aneurysm: a survey of 63 patients treated nonoperatively. *Ann Vasc Surg* 1993; 7:113-6.
420. Darling RC. Ruptured arteriosclerotic abdominal aortic aneurysms. A pathologic and clinical study. *Am J Surg* 1970; 119:397-401.
421. Fomon JJ, Kurzweg FT, Broadaway FK. Aneurysms of the aorta: a review. *Ann Surg* 1967; 165:557-63.
422. Thiele BL, Bandyk D. The Peripheral Vascular System. In: Miller TA, ed. *Physiologic Basis of Modern Surgical Care*. St-Louis: CV Mosby, 1988:848.
423. Wolf YG, Bernstein EF. A current perspective on the natural history of abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Surg* 1994; 2:16-22.
424. Taylor LM, Jr., Porter JM. Basic data related to clinical decision-making in abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1987; 1:502-4.
425. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *Jama* 2002; 287:2968-72.
426. Szilagyi DE, Elliott JP, Smith RF. Clinical fate of the patient with asymptomatic abdominal aortic aneurysm and unfit for surgical treatment. *Arch Surg* 1972; 104:600-6.
427. Komori K, Takeuchi K, Ohta S, et al. Factors influencing late survival after abdominal aortic aneurysm repair in Japanese patients. *Surgery* 1999; 125:545-52.
428. Louridas G, Reilly K, Perry MO. The role of the aortic aneurysm diameter aortic diameter ratio in predicting the risk of rupture. *S Afr Med J* 1990; 78:642-3.
429. Ouriel K, Green RM, Donayre C, Shortell CK, Elliott J, DeWeese JA. An evaluation of new methods of expressing aortic aneurysm size: relationship to rupture. *J Vasc Surg* 1992; 15:12-8; discussion 19-20.
430. MacSweeney ST, Ellis M, Worrell PC, Greenhalgh RM, Powell JT. Smoking and growth rate of small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1994; 344:651-2.
431. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW, Jr., Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2003; 37:1106-17.
432. Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Is surgery necessary for abdominal aortic aneurysm less than 6 cm in diameter? *Lancet* 1993; 342:1395-6.
433. Wilson K, Bradbury A, Whyman M, et al. Relationship between abdominal aortic aneurysm wall compliance and clinical outcome: a preliminary analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15:472-7.
434. Wilson K, Whyman M, Hoskins P, et al. The relationship between abdominal aortic aneurysm wall compliance, maximum diameter and growth rate. *Cardiovasc Surg* 1999; 7:208-13.
435. Cole CW, Barber GG, Bouchard AG, et al. Abdominal aortic aneurysm: consequences of a positive family history. *Can J Surg* 1989; 32:117-20.

436. Tilson MD, Seashore MR. Fifty families with abdominal aortic aneurysms in two or more first-order relatives. *Am J Surg* 1984; 147:551-3.
437. Vorp DA, Raghavan ML, Webster MW. Mechanical wall stress in abdominal aortic aneurysm: influence of diameter and asymmetry. *J Vasc Surg* 1998; 27:632-9.
438. Hunter GC, Leong SC, Yu GS, McIntyre KE, Bernhard VM. Aortic blebs: possible site of aneurysm rupture. *J Vasc Surg* 1989; 10:93-9.
439. Satta J, Laara E, Juvonen T. Intraluminal thrombus predicts rupture of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1996; 23:737-9.
440. Vorp DA, Lee PC, Wang DH, et al. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg* 2001; 34:291-9.
441. Schurink GW, van Baalen JM, Visser MJ, van Bockel JH. Thrombus within an aortic aneurysm does not reduce pressure on the aneurysmal wall. *J Vasc Surg* 2000; 31:501-6.
442. Faggioli GL, Stella A, Gargiulo M, Tarantini S, D'Addato M, Ricotta JJ. Morphology of small aneurysms: definition and impact on risk of rupture. *Am J Surg* 1994; 168:131-5.
443. Wang DH, Makaroun MS, Webster MW, Vorp DA. Effect of intraluminal thrombus on wall stress in patient-specific models of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2002; 36:598-604.
444. Swanson RJ, Littooy FN, Hunt TK, Stoney RJ. Laparotomy as a precipitating factor in the rupture of intra-abdominal aneurysms. *Arch Surg* 1980; 115:299-304.
445. Trueblood HW, Williams DK, Gustafson JR. Aneurysmal rupture following resection of abdominal malignancy. *Am Surg* 1976; 42:535-7.
446. Sautot J, Mouret P. Anévrysmes de l'aorte abdominale. In: Cormier JM, Sautot J, Frileux C, Arnulf G., ed. *Nouveau traité de technique chirurgicale. Artères-veines-lymphatiques*. Paris: Masson, 1970:375-386.
447. Johnston KW. Nonruptured abdominal aortic aneurysm: six-year follow-up results from the multicenter prospective Canadian aneurysm study. Canadian Society for Vascular Surgery Aneurysm Study Group. *J Vasc Surg* 1994; 20:163-70.
448. Aune S, Amundsen SR, Evjensvold J, Trippestad A. Operative mortality and long-term relative survival of patients operated on for asymptomatic abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9:293-8.
449. Soisalon-Soininen S, Salo JA, Takkunen O, Mattila S. Comparison of long-term survival after repair of ruptured and non-ruptured abdominal aortic aneurysm. *Vasa* 1995; 24:42-8.
450. Sasaki S, Takigami K, Kuniyama T, et al. Abdominal aortic aneurysms in aged patients: analysis of risk factors in non-ruptured cases. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40:1-5.
451. Olsen PS, Schroeder T, Agerskov K, et al. Surgery for abdominal aortic aneurysms. A survey of 656 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; 32:636-42.
452. Roger VL, Ballard DJ, Hallett JW, Jr., Osmundson PJ, Puetz PA, Gersh BJ. Influence of coronary artery disease on morbidity and mortality after abdominal aortic aneurysmectomy: a population-based study, 1971-1987. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1245-52.

453. Hertzner NR, Young JR, Beven EG, et al. Late results of coronary bypass in patients with infrarenal aortic aneurysms. The Cleveland Clinic Study. *Ann Surg* 1987; 205:360-7.
454. Crawford ES, Saleh SA, Babb JW, 3rd, Glaeser DH, Vaccaro PS, Silvers A. Infrarenal abdominal aortic aneurysm: factors influencing survival after operation performed over a 25-year period. *Ann Surg* 1981; 193:699-709.
455. Steyerberg EW, Kievit J, de Mol Van Otterloo JC, van Bockel JH, Eijkemans MJ, Habbema JD. Perioperative mortality of elective abdominal aortic aneurysm surgery. A clinical prediction rule based on literature and individual patient data. *Arch Intern Med* 1995; 155:1998-2004.
456. Yasuhara H, Ishiguro T, Muto T. Factors affecting late survival after elective abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 1999; 86:1047-52.
457. Batt M, Staccini P, Pittaluga P, Ferrari E, Hassen-Khodja R, Declémy S. Late survival after abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17:338-42.
458. Sugawara Y, Sato O, Miyata T, et al. Surgical results of abdominal aortic aneurysm repair in patients with chronic renal dysfunction. *Jpn Circ J* 1997; 61:762-6.
459. Moriyama Y, Toyohira H, Saigenji H, Shimokawa S, Taira A. A review of 103 cases with elective repair for abdominal aortic aneurysm: an analysis of the risk factors based on postoperative complications and long-term follow-up. *Surg Today* 1994; 24:591-5.
460. Giordanengo F, Frank L, Boneschi M, Rampoldi V, Erba M. [The role of chronic renal insufficiency in the prognosis of surgical interventions in subrenal abdominal aortic aneurysm]. *Minerva Cardioangiol* 1993; 41:325-9.
461. Katz DJ, Stanley JC, Zelenock GB. Gender differences in abdominal aortic aneurysm prevalence, treatment, and outcome. *J Vasc Surg* 1997; 25:561-8.
462. Hertzner NR. Fatal myocardial infarction following abdominal aortic aneurysm resection. Three hundred forty-three patients followed 6--11 years postoperatively. *Ann Surg* 1980; 192:667-73.
463. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984; 199:223-33.
464. Golden MA, Whittemore AD, Donaldson MC, Mannick JA. Selective evaluation and management of coronary artery disease in patients undergoing repair of abdominal aortic aneurysms. A 16-year experience. *Ann Surg* 1990; 212:415-20; discussion 420-3.
465. Reigel MM, Hollier LH, Kazmier FJ, et al. Late survival in abdominal aortic aneurysm patients: the role of selective myocardial revascularization on the basis of clinical symptoms. *J Vasc Surg* 1987; 5:222-7.
466. McEnroe CS, O'Donnell TF, Jr., Yeager A, Konstam M, Mackey WC. Comparison of ejection fraction and Goldman risk factor analysis to dipyridamole-thallium 201 studies in the evaluation of cardiac morbidity after aortic aneurysm surgery. *J Vasc Surg* 1990; 11:497-504.
467. Cambria RP, Brewster DC, Abbott WM, et al. The impact of selective use of dipyridamole-thallium scans and surgical factors on the current morbidity of aortic surgery. *J Vasc Surg* 1992; 15:43-50; discussion 51.

468. Hertzner NR, Avellone JC, Farrell CJ, et al. The risk of vascular surgery in a metropolitan community. With observations on surgeon experience and hospital size. *J Vasc Surg* 1984; 1:13-21.
469. Veith FJ, Goldsmith J, Leather RP, Hannan EL. The need for quality assurance in vascular surgery. *J Vasc Surg* 1991; 13:523-6.
470. McCabe CJ, Coleman WS, Brewster DC. The advantage of early operation for abdominal aortic aneurysm. *Arch Surg* 1981; 116:1025-9.
471. Diehl JT, Cali RF, Hertzner NR, Beven EG. Complications of abdominal aortic reconstruction. An analysis of perioperative risk factors in 557 patients. *Ann Surg* 1983; 197:49-56.
472. Donaldson MC, Rosenberg JM, Bucknam CA. Factors affecting survival after ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1985; 2:564-70.
473. Green RM, Ricotta JJ, Ouriel K, DeWeese JA. Results of supraceliac aortic clamping in the difficult elective resection of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1989; 9:124-34.
474. Leather RP, Shah DM, Kaufman JL, Fitzgerald KM, Chang BB, Feustel PJ. Comparative analysis of retroperitoneal and transperitoneal aortic replacement for aneurysm. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168:387-93.
475. Sicard GA, Allen BT, Munn JS, Anderson CB. Retroperitoneal versus transperitoneal approach for repair of abdominal aortic aneurysms. *Surg Clin North Am* 1989; 69:795-806.
476. AbuRahma AF, Robinson PA, Boland JP, et al. Elective resection of 332 abdominal aortic aneurysms in a southern West Virginia community during a recent five-year period. *Surgery* 1991; 109:244-51.
477. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. For The Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002; 346:1437-44.
478. Samy AK, Murray G, MacBain G. Glasgow aneurysm score. *Cardiovasc Surg* 1994; 2:41-4.
479. Biancari F, Heikkinen M, Lepantalo M, Salenius JP. Glasgow Aneurysm Score in patients undergoing elective open repair of abdominal aortic aneurysm: a Finnvasc study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26:612-7.
480. Connolly JE. Hume Memorial lecture. Prevention of spinal cord complications in aortic surgery. *Am J Surg* 1998; 176:92-101.
481. Koshino T, Murakami G, Morishita K, Mawatari T, Abe T. Does the Adamkiewicz artery originate from the larger segmental arteries? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:898-905.
482. Warshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg* 1978; 188:197-201.
483. Lindsay TF, Memari N, Ghanekar A, Walker P, Romaschin A. Rupture of an abdominal aortic aneurysm causes priming of phagocytic oxidative burst. *J Vasc Surg* 1997; 25:599-610.
484. Bauer EP, Redaelli C, von Segesser LK, Turina MI. Ruptured abdominal aortic aneurysms: predictors for early complications and death. *Surgery* 1993; 114:31-5.
485. Hardman DT, Fisher CM, Patel MI, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: who should be offered surgery? *J Vasc Surg* 1996; 23:123-9.

486. Boyle JR, Gibbs PJ, King D, Shearman CP, Raptis S, Phillips MJ. Predicting outcome in ruptured abdominal aortic aneurysm: a prospective study of 100 consecutive cases. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26:607-11.
487. Goldstone J. The infected infra-renal aortic graft. *Acta Chir Scand Suppl* 1987; 538:72-86.
488. Dennis JW, Littooy FN, Greisler HP, Baker WH. Anastomotic pseudoaneurysms. A continuing late complication of vascular reconstructive procedures. *Arch Surg* 1986; 121:314-7.
489. van den Akker PJ, Brand R, van Schilfgaarde R, van Bockel JH, Terpstra JL. False aneurysms after prosthetic reconstructions for aortoiliac obstructive disease. *Ann Surg* 1989; 210:658-66.
490. Curl GR, Faggioli GL, Stella A, D'Addato M, Ricotta JJ. Aneurysmal change at or above the proximal anastomosis after infrarenal aortic grafting. *J Vasc Surg* 1992; 16:855-9; discussion 859-60.
491. Woodburn KR, May J, White GH. Endoluminal abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 1998; 85:435-43.
492. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5:491-9.
493. Volodos NL, Karpovich IP, Troyan VI, et al. Clinical experience of the use of self-fixing synthetic prostheses for remote endoprosthetics of the thoracic and the abdominal aorta and iliac arteries through the femoral artery and as intraoperative endoprosthesis for aorta reconstruction. *Vasa Suppl* 1991; 33:93-5.
494. White GH, Yu W, May J, Stephen MS, Waugh RC. A new nonstented balloon-expandable graft for straight or bifurcated endoluminal bypass. *J Endovasc Surg* 1994; 1:16-24.
495. May J, White G, Waugh R, Yu W, Harris J. Treatment of complex abdominal aortic aneurysms by a combination of endoluminal and extraluminal aortofemoral grafts. *J Vasc Surg* 1994; 19:924-33.
496. Chuter TA, Green RM, Ouriel K, Fiore WM, DeWeese JA. Transfemoral endovascular aortic graft placement. *J Vasc Surg* 1993; 18:185-95; discussion 195-7.
497. Lawrence-Brown MM, Hartley D, MacSweeney ST, et al. The Perth endoluminal bifurcated graft system--development and early experience. *Cardiovasc Surg* 1996; 4:706-12.
498. Thompson MM, Sayers RD, Nasim A, Boyle JR, Fishwick G, Bell PR. Aortomonoiliac endovascular grafting: difficult solutions to difficult aneurysms. *J Endovasc Surg* 1997; 4:174-81.
499. Palmaz JC, Tio FO, Laborde JC, et al. Use of stents covered with polytetrafluoroethylene in experimental abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6:879-85.
500. White R, Kopchok G, Zalewski M, et al. Comparison of the deployment and healing of thin-walled expanded PTFE stented grafts and covered stents. *Ann Vasc Surg* 1996; 10:336-46.
501. Yusuf SW, Whitaker SC, Chuter TA, et al. Early results of endovascular aortic aneurysm surgery with aortouniiliac graft, contralateral iliac occlusion, and femorofemoral bypass. *J Vasc Surg* 1997; 25:165-72.

502. Krajcer Z, Diethrich EB. Successful endoluminal repair of arterial aneurysms by Wallstent prosthesis and PTFE graft: preliminary results with a new technique. *J Endovasc Surg* 1997; 4:80-7.
503. Parodi JC. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms and other arterial lesions. *J Vasc Surg* 1995; 21:549-55; discussion 556-7.
504. Chuter TA, Wendt G, Hopkinson BR, et al. European experience with a system for bifurcated stent-graft insertion. *J Endovasc Surg* 1997; 4:13-22.
505. Henry M, Amor M, Etchevenot G, et al. Initial experience with the Cragg Endopro System 1 for intraluminal treatment of peripheral vascular disease. *J Endovasc Surg* 1994; 1:31-43.
506. Dereume JP, Ferreira J, Dehon P, et al. [Treatment of abdominal aortic aneurysm by application of a Corvita endoprosthesis. Medium-term results of a feasibility study]. *Chirurgie* 1996; 121:428-31.
507. Schumacher H, Eckstein HH, Kallinowski F, Allenberg JR. Morphometry and classification in abdominal aortic aneurysms: patient selection for endovascular and open surgery. *J Endovasc Surg* 1997; 4:39-44.
508. Malina M, Ivancev K, Chuter TA, et al. Changing aneurysmal morphology after endovascular grafting: relation to leakage or persistent perfusion. *J Endovasc Surg* 1997; 4:23-30.
509. Malina M, Lanne T, Ivancev K, Lindblad B, Brunkwall J. Reduced pulsatile wall motion of abdominal aortic aneurysms after endovascular repair. *J Vasc Surg* 1998; 27:624-31.
510. May J, White GH, Yu W, Waugh RC, Stephen MS, Harris JP. A prospective study of changes in morphology and dimensions of abdominal aortic aneurysms following endoluminal repair: a preliminary report. *J Endovasc Surg* 1995; 2:343-7.
511. Cuypers P, Buth J, Harris PL, Gevers E, Lahey R. Realistic expectations for patients with stent-graft treatment of abdominal aortic aneurysms. Results of a European multicentre registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17:507-16.
512. Harris PL, Buth J, Mialhe C, Myhre HO, Norgren L. The need for clinical trials of endovascular abdominal aortic aneurysm stent-graft repair: The EUROSTAR Project. EUROpean collaborators on Stent-graft Techniques for abdominal aortic Aneurysm Repair. *J Endovasc Surg* 1997; 4:72-7; discussion 78-9.
513. Balm R, Eikelboom BC, May J, Bell PR, Swedenborg J, Collin J. Early experience with transfemoral endovascular aneurysm management (TEAM) in the treatment of aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11:214-20.
514. Blum U, Voshage G, Lammer J, et al. Endoluminal stent-grafts for infrarenal abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 1997; 336:13-20.
515. Mialhe C, Amicabile C, Becquemin JP. Endovascular treatment of infrarenal abdominal aneurysms by the Stentor system: preliminary results of 79 cases. Stentor Retrospective Study Group. *J Vasc Surg* 1997; 26:199-209.
516. Kretschmer G, Holzenbein T, Lammer J, Thurnher S, Minar E, Polterauer P. The first 15 months of transluminal abdominal aortic aneurysm management: a single centre experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14:24-32.
517. Stelter W, Umscheid T, Ziegler P. Three-year experience with modular stent-graft devices for endovascular AAA treatment. *J Endovasc Surg* 1997; 4:362-9.
518. May J, White GH, Yu W, et al. Concurrent comparison of endoluminal versus open repair in the treatment of abdominal aortic aneurysms: analysis of 303 patients by life table method. *J Vasc Surg* 1998; 27:213-20; discussion 220-1.

519. Brewster DC, Geller SC, Kaufman JA, et al. Initial experience with endovascular aneurysm repair: comparison of early results with outcome of conventional open repair. *J Vasc Surg* 1998; 27:992-1003; discussion 1004-5.
520. Matsumura JS, Brewster DC, Makaroun MS, Naftel DC. A multicenter controlled clinical trial of open versus endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003; 37:262-71.
521. Zarins CK, White RA, Moll FL, et al. The AneuRx stent graft: four-year results and worldwide experience 2000. *J Vasc Surg* 2001; 33:S135-45.
522. Makaroun MS, Chaikof E, Naslund T, Matsumura JS. Efficacy of a bifurcated endograft versus open repair of abdominal aortic aneurysms: a reappraisal. *J Vasc Surg* 2002; 35:203-10.
523. Nasim A, Sayers RD, Thompson MM, Bell PR, Bolia A. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1994; 343:1230-1.
524. Boyle JR, Thompson JP, Thompson MM, Sayers RD, Smith G, Bell PR. Improved respiratory function and analgesia control after endovascular AAA repair. *J Endovasc Surg* 1997; 4:62-5.
525. Thompson JP, Boyle JR, Thompson MM, Bell PR, Smith G. Nocturnal hypoxaemia and respiratory function after endovascular and conventional abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Anaesth* 1999; 82:129-31.
526. Treharne GD, Thompson MM, Whiteley MS, Bell PR. Physiological comparison of open and endovascular aneurysm repair. *Br J Surg* 1999; 86:760-4.
527. Thompson MM, Nasim A, Sayers RD, et al. Oxygen free radical and cytokine generation during endovascular and conventional aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12:70-5.
528. Hayoz D, Do DD, Mahler F, Triller J, Spertini F. Acute inflammatory reaction associated with endoluminal bypass grafts. *J Endovasc Surg* 1997; 4:354-60.
529. Parodi JC, Barone A, Piraino R, Schonholz C. Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms: lessons learned. *J Endovasc Surg* 1997; 4:102-10.
530. White GH, Yu W, May J, Chaufour X, Stephen MS. Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: classification, incidence, diagnosis, and management. *J Endovasc Surg* 1997; 4:152-68.
531. White GH, Yu W, May J. Endoleak--a proposed new terminology to describe incomplete aneurysm exclusion by an endoluminal graft. *J Endovasc Surg* 1996; 3:124-5.
532. Wain RA, Marin ML, Ohki T, et al. Endoleaks after endovascular graft treatment of aortic aneurysms: classification, risk factors, and outcome. *J Vasc Surg* 1998; 27:69-78; discussion 78-80.
533. Schurink GW, Aarts NJ, van Bockel JH. Endoleak after stent-graft treatment of abdominal aortic aneurysm: a meta-analysis of clinical studies. *Br J Surg* 1999; 86:581-7.
534. White GH, May J, Petrusek P, Waugh R, Stephen M, Harris J. Endotension: an explanation for continued AAA growth after successful endoluminal repair. *J Endovasc Surg* 1999; 6:308-15.
535. Veith FJ, Baum RA, Ohki T, et al. Nature and significance of endoleaks and endotension: summary of opinions expressed at an international conference. *J Vasc Surg* 2002; 35:1029-35.
536. Matsumura JS, Moore WS. Clinical consequences of periprosthetic leak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Endovascular Technologies Investigators. J Vasc Surg* 1998; 27:606-13.

537. Chuter TA, Faruqi RM, Sawhney R, et al. Endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2001; 34:98-105.
538. Makaroun M, Zajko A, Sugimoto H, Eskandari M, Webster M. Fate of endoleaks after endoluminal repair of abdominal aortic aneurysms with the EVT device. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18:185-90.
539. Gilling-Smith GL, Martin J, Sudhindran S, et al. Freedom from endoleak after endovascular aneurysm repair does not equal treatment success. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19:421-5.
540. Zarins CK, White RA, Hodgson KJ, Schwarten D, Fogarty TJ. Endoleak as a predictor of outcome after endovascular aneurysm repair: AneuRx multicenter clinical trial. *J Vasc Surg* 2000; 32:90-107.
541. Resch T, Ivancev K, Lindh M, et al. Persistent collateral perfusion of abdominal aortic aneurysm after endovascular repair does not lead to progressive change in aneurysm diameter. *J Vasc Surg* 1998; 28:242-9.
542. van Marrewijk C, Buth J, Harris PL, Norgren L, Nevelsteen A, Wyatt MG. Significance of endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: The EUROSTAR experience. *J Vasc Surg* 2002; 35:461-73.
543. Hinchliffe RJ, Singh-Ranger R, Davidson IR, Hopkinson BR. Rupture of an abdominal aortic aneurysm secondary to type II endoleak. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22:563-5.
544. Liewald F, Ermis C, Gorich J, Halter G, Scharrer-Pamler R, Sunder-Plassmann L. Influence of treatment of type II leaks on the aneurysm surface area. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21:339-43.
545. Faries PL, Cadot H, Agarwal G, Kent KC, Hollier LH, Marin ML. Management of endoleak after endovascular aneurysm repair: cuffs, coils, and conversion. *J Vasc Surg* 2003; 37:1155-61.
546. Buth J, Laheij RJ. Early complications and endoleaks after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: report of a multicenter study. *J Vasc Surg* 2000; 31:134-46.
547. Laheij RJ, Buth J, Harris PL, Moll FL, Stelter WJ, Verhoeven EL. Need for secondary interventions after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. Intermediate-term follow-up results of a European collaborative registry (EUROSTAR). *Br J Surg* 2000; 87:1666-73.
548. Hallett JW, Jr., Marshall DM, Petterson TM, et al. Graft-related complications after abdominal aortic aneurysm repair: reassurance from a 36-year population-based experience. *J Vasc Surg* 1997; 25:277-84; discussion 285-6.
549. Biancari F, Ylonen K, Anttila V, et al. Durability of open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm: a 15-year follow-up study. *J Vasc Surg* 2002; 35:87-93.
550. Torsello GB, Klenk E, Kasprzak B, Umscheid T. Rupture of abdominal aortic aneurysm previously treated by endovascular stentgraft. *J Vasc Surg* 1998; 28:184-7.
551. Walker SR, Macierewicz J, Elmarasy NM, Gregson RH, Whitaker SC, Hopkinson BR. A prospective study to assess changes in proximal aortic neck dimensions after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999; 29:625-30.
552. Chuter TA, Wendt G, Hopkinson BR, et al. Bifurcated stent-graft for abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Surg* 1997; 5:388-92.

553. Dorffner R, Thurnher S, Polterauer P, Kretschmer G, Lammer J. Treatment of abdominal aortic aneurysms with transfemoral placement of stent-grafts: complications and secondary radiologic intervention. *Radiology* 1997; 204:79-86.
554. Harris PL, Vallabhaneni SR, Desgranges P, Becquemin JP, van Marrewijk C, Laheij RJ. Incidence and risk factors of late rupture, conversion, and death after endovascular repair of infrarenal aortic aneurysms: the EUROSTAR experience. European Collaborators on Stent/graft techniques for aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2000; 32:739-49.
555. Cuypers PW, Laheij RJ, Buth J. Which factors increase the risk of conversion to open surgery following endovascular abdominal aortic aneurysm repair? The EUROSTAR collaborators. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20:183-9.
556. Bockler D, Probst T, Weber H, Raithel D. Surgical conversion after endovascular grafting for abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Ther* 2002; 9:111-8.
557. Franklin IJ, Walton LJ, Greenhalgh RM, Powell JT. The influence of indomethacin on the metabolism and cytokine secretion of human aneurysmal aorta. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18:35-42.
558. Prall AK, Longo GM, Mayhan WG, et al. Doxycycline in patients with abdominal aortic aneurysms and in mice: comparison of serum levels and effect on aneurysm growth in mice. *J Vasc Surg* 2002; 35:923-9.
559. DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, Buckley MJ. Aortic dissection. *N Engl J Med* 1987; 317:1060-7.
560. Brophy C, Tilson JE, Tilson MD. Propranolol delays the formation of aneurysms in the male blotchy mouse. *J Surg Res* 1988; 44:687-9.
561. Simpson CF, Boucek RJ. The B-aminopropionitrile-fed turkey: a model for detecting potential drug action on arterial tissue. *Cardiovasc Res* 1983; 17:26-32.
562. Boucek RJ, Gunja-Smith Z, Noble NL, Simpson CF. Modulation by propranolol of the lysyl cross-links in aortic elastin and collagen of the aneurysm-prone turkey. *Biochem Pharmacol* 1983; 32:275-80.
563. Brophy CM, Tilson JE, Tilson MD. Propranolol stimulates the crosslinking of matrix components in skin from the aneurysm-prone blotchy mouse. *J Surg Res* 1989; 46:330-2.
564. Slaiby JM, Ricci MA, Gadowski GR, Hendley ED, Pilcher DB. Expansion of aortic aneurysms is reduced by propranolol in a hypertensive rat model. *J Vasc Surg* 1994; 20:178-83.
565. Leach SD, Toole AL, Stern H, DeNatale RW, Tilson MD. Effect of beta-adrenergic blockade on the growth rate of abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg* 1988; 123:606-9.
566. Gadowski GR, Pilcher DB, Ricci MA. Abdominal aortic aneurysm expansion rate: effect of size and beta-adrenergic blockade. *J Vasc Surg* 1994; 19:727-31.
567. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330:1335-41.
568. Lindholt JS, Henneberg EW, Juul S, Fasting H. Impaired results of a randomised double blinded clinical trial of propranolol versus placebo on the expansion rate of small abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol* 1999; 18:52-7.
569. Wilmink AB, Hubbard CS, Day NE, Quick CR. Effect of propranolol on the expansion of abdominal aortic aneurysms: a randomized study. *Br J Surg* 2000; 87:499.

570. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 2002; 35:72-9.
571. Golub LM, Lee HM, Lehrer G, et al. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. Preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodontal Res* 1983; 18:516-26.
572. Petrinc D, Liao S, Holmes DR, Reilly JM, Parks WC, Thompson RW. Doxycycline inhibition of aneurysmal degeneration in an elastase-induced rat model of abdominal aortic aneurysm: preservation of aortic elastin associated with suppressed production of 92 kD gelatinase. *J Vasc Surg* 1996; 23:336-46.
573. Sorsa T, Lindy O, Kontinen YT, et al. Doxycycline in the protection of serum alpha-1-antitrypsin from human neutrophil collagenase and gelatinase. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:592-4.
574. Curci JA, Petrinc D, Liao S, Golub LM, Thompson RW. Pharmacologic suppression of experimental abdominal aortic aneurysms: a comparison of doxycycline and four chemically modified tetracyclines. *J Vasc Surg* 1998; 28:1082-93.
575. Franklin IJ, Harley SL, Greenhalgh RM, Powell JT. Uptake of tetracycline by aortic aneurysm wall and its effect on inflammation and proteolysis. *Br J Surg* 1999; 86:771-5.
576. Tambiah J, Powell JT. Chlamydia pneumoniae antigens facilitate experimental aortic dilatation: prevention with azithromycin. *J Vasc Surg* 2002; 36:1011-7.
577. Mosorin M, Juvonen J, Biancari F, et al. Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Vasc Surg* 2001; 34:606-10.
578. Bigatel DA, Elmore JR, Carey DJ, Cizmeci-Smith G, Franklin DP, Youkey JR. The matrix metalloproteinase inhibitor BB-94 limits expansion of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999; 29:130-8; discussion 138-9.
579. Moore G, Liao S, Curci JA, et al. Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms by systemic treatment with a hydroxamate-based matrix metalloproteinase inhibitor (RS 132908). *J Vasc Surg* 1999; 29:522-32.
580. Sato O, Takagi A, Miyata T, Takayama Y. Aortic aneurysms in patients with autoimmune disorders treated with corticosteroids. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10:366-9.
581. Reilly JM, Savage EB, Brophy CM, Tilson MD. Hydrocortisone rapidly induces aortic rupture in a genetically susceptible mouse. *Arch Surg* 1990; 125:707-9.
582. Holmes DR, Petrinc D, Wester W, Thompson RW, Reilly JM. Indomethacin prevents elastase-induced abdominal aortic aneurysms in the rat. *J Surg Res* 1996; 63:305-9.
583. Spangler RS. Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic disease: implications for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26:435-46.
584. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66:76-84.
585. Nagashima H, Aoka Y, Sakomura Y, et al. A 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses production of matrix metalloproteinase-9 in human abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg* 2002; 36:158-63.

586. Hollier LH, Taylor LM, Ochsner J. Recommended indications for operative treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the Society for Vascular Surgery and the North American Chapter of the International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1992; 15:1046-56.
587. Katz DA, Littenberg B, Cronenwett JL. Management of small abdominal aortic aneurysms. Early surgery vs watchful waiting. *Jama* 1992; 268:2678-86.
588. Crawford ES, Hess KR. Abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 1989; 321:1040-2.
589. Bengtsson H, Bergqvist D. Ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *J Vasc Surg* 1993; 18:74-80.
590. Health service costs and quality of life for early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet* 1998; 352:1656-60.
591. Pretre R, Turina MI. Facts, at last, on management of small infrarenal aortic aneurysms. *Lancet* 1998; 352:1642-3.
592. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002; 346:1445-52.
593. Bergan JJ, Yao JS. Modern management of abdominal aortic aneurysms. *Surg Clin North Am* 1974; 54:175-93.
594. Foster JH, Bolasny BL, Gobbel WG, Jr., Scott HW, Jr. Comparative study of elective resection and expectant treatment of abdominal aortic aneurysm. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 129:1-9.
595. Szilagyi DE, Smith RF, DeRusso FJ, Elliott JP, Sherrin FW. Contribution of abdominal aortic aneurysmectomy to prolongation of life. *Ann Surg* 1966; 164:678-99.
596. Hertzner NR, Mascha EJ, Karafa MT, O'Hara PJ, Krajewski LP, Beven EG. Open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: the Cleveland Clinic experience from 1989 to 1998. *J Vasc Surg* 2002; 35:1145-54.
597. Berry AJ, Smith RB, 3rd, Weintraub WS, et al. Age versus comorbidities as risk factors for complications after elective abdominal aortic reconstructive surgery. *J Vasc Surg* 2001; 33:345-52.
598. Wilmink AB, Hubbard CS, Quick CR. Quality of the measurement of the infrarenal aortic diameter by ultrasound. *J Med Screen* 1997; 4:49-53.
599. Harris PL. Reducing the mortality from abdominal aortic aneurysms: need for a national screening programme. *Bmj* 1992; 305:697-9.
600. Russell JG. Is screening for abdominal aortic aneurysm worthwhile? *Clin Radiol* 1990; 41:182-4.
601. St Leger AS, Spencely M, McCollum CN, Mossa M. Screening for abdominal aortic aneurysm: a computer assisted cost-utility analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11:183-90.
602. Mason JM, Wakeman AP, Drummond MF, Crump BJ. Population screening for abdominal aortic aneurysm: do the benefits outweigh the costs? *J Public Health Med* 1993; 15:154-60.
603. Frame PS, Fryback DG, Patterson C. Screening for abdominal aortic aneurysm in men ages 60 to 80 years. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119:411-6.
604. Cheatle TR. The case against a national screening programme for aortic aneurysms. *Ann R Coll Surg Engl* 1997; 79:90-5.

605. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Hospital costs and benefits of screening for abdominal aortic aneurysms. Results from a randomised population screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23:55-60.
606. van Ineveld BM, van Oortmarssen GJ, de Koning HJ, Boer R, van der Maas PJ. How cost-effective is breast cancer screening in different EC countries? *Eur J Cancer* 1993; 29A:1663-8.
607. Lindholt JS, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW. Psychological consequences of screening for abdominal aortic aneurysm and conservative treatment of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20:79-83.
608. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1531-9.
609. Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four year results from randomised controlled trial. *Bmj* 2002; 325:1135.
610. Lindholt JS. Screening for abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:377-9.
611. Beard JD. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2003; 90:515-6.
612. Lee TY, Korn P, Heller JA, et al. The cost-effectiveness of a "quick-screen" program for abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 2002; 132:399-407.
613. Connelly JB, Hill GB, Millar WJ. The detection and management of abdominal aortic aneurysm: a cost-effectiveness analysis. *Clin Invest Med* 2002; 25:127-33.
614. Galland RB, Simmons MJ, Torrie EP. Prevalence of abdominal aortic aneurysm in patients with occlusive peripheral vascular disease. *Br J Surg* 1991; 78:1259-60.
615. Berridge DC, Griffith CD, Amar SS, Hopkinson BR, Makin GS. Screening for clinically unsuspected abdominal aortic aneurysms in patients with peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Surg* 1989; 3:421-2.
616. Jaussi A, Fontana P, Mueller XM. Imaging of the abdominal aorta during examination of patients referred for transthoracic echocardiography. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129:71-6.
617. Thurmond AS, Semler HJ. Abdominal aortic aneurysm: incidence in a population at risk. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1986; 27:457-60.
618. Lindholt JS, Henneberg EW, Fasting H, Juul S. Mass or high-risk screening for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1997; 84:40-2.
619. Kent KC, Zwolak RM, Jaff MR, Hollenbeck ST, Thompson RW, Schermerhorn ML. Screening for abdominal aortic aneurysm: a consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 39: 267-9.
620. US Preventive Task Force. Screening for abdominal aortic aneurysm: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2005; 142: 198-202.
621. Scott RA, Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA. The long-term benefits of a single scan for abdominal aortic aneurysm (AAA) at age 65. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 535-40.
622. Crow P, Shaw E, Earnshaw JJ, Poskitt KR, Whyman MR, Heather BP. A single normal ultrasonographic scan at age 65 rules out significant aneurysm disease for life in men. *Br J Surg* 2001; 88: 941-4.
623. Emerton ME, Shaw E, Poskitt K, Heather BP. Screening for abdominal aortic aneurysm: a single scan is enough. *Br J Surg* 1994; 81: 1112-3.

624. Lederle FA, Johnston GR, Wilson SE, Littooy FN, Krupski WC, Bandyk D. Yield of repeated screening for abdominal aortic aneurysm after a 4-year interval. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1117-21.
625. Bergersen L, Kiernan MS, McFarlane G, Case TD, Ricci MA. Prevalence of abdominal aortic aneurysms in patients undergoing coronary bypass. *Ann Vasc Surg* 1998; 12:101-5.
626. Boll AP, Verbeek AL, van de Lisdonk EH, van der Vliet JA. High prevalence of abdominal aortic aneurysm in a primary care screening programme. *Br J Surg* 1998; 85:1090-4.
627. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. Prevalence and association of abdominal aortic aneurysm detected through screening. *Ann Intern Med* 1997; 126:441-9.

7. ANNEXE

High prevalence of unsuspected abdominal aortic aneurysms in patients hospitalised for surgical coronary revascularisation.

Pierre Monney, Daniel Hayoz, Francine Tinguely, Jacques Cornuz, Erik Haesler, Xavier M. Mueller, Ludwig K. von Segesser, Hendrik T. Tevæearai

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2004; 25: 65-68.

High prevalence of unsuspected abdominal aortic aneurysms in patients hospitalised for surgical coronary revascularisation

Pierre Monney^a, Daniel Hayoz^a, Francine Tinguely^b, Jacques Cornuz^c, Erik Haesler^a,
Xavier M. Mueller^b, Ludwig K. von Segesser^b, Hendrik T. Tevaearai^{b,*}

^aDivision of Vascular Medicine, University Hospital, CH-1011 Lausanne, Switzerland

^bDepartment of Cardiovascular Surgery, University Hospital, CH-1011 Lausanne, Switzerland

^cDepartment of Internal Medicine and Institute of Social and Preventive Medicine, University Hospital, CH-1011 Lausanne, Switzerland

Received 12 May 2003; received in revised form 30 September 2003; accepted 20 October 2003

Abstract

Objectives: Prevalence of abdominal aortic aneurysms (AAA) is not exactly known among patients with coronary artery disease (CAD) who are considered for surgical revascularisation. We evaluated the value of screening AAA among coronary patients admitted in our cardiovascular surgery unit. **Methods:** Over a 24-month period, an abdominal echography was proposed to male patients aged 60 or more while hospitalised for surgical coronary revascularisation. Patients with previous investigation of the aorta were excluded. The aorta was considered aneurysmal when the anterior–posterior diameter was of 30 mm or more. **Results:** Three hundred and ninety-five consecutive patients all accepted a proposed abdominal echographic screening for AAA. Forty unsuspected AAA were detected (10.1%). The mean diameter was 38.9 ± 1.3 mm. Four AAA were larger than 50 mm and considered for surgery after the CABG procedure. Surveillance was proposed to the other 36, especially the 10 patients with an AAA larger than 40 mm. Patients with AAA were significantly older than those without AAA (71.3 ± 0.8 vs. 69.4 ± 0.3 years, $P < 0.05$). Smoking history ($P < 0.05$) and hypertension ($P < 0.05$) were also associated more frequently with AAA. More than 16% of the patients being smokers and suffering hypertension presented with unsuspected AAA. **Conclusions:** In-hospital screening of AAA is very efficient among patients with coronary artery disease. Therefore, patients with CAD may be considered for routine AAA screening.

© 2003 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Abdominal aortic aneurysm; Screening; Coronary artery disease; Risk indicators; Cardiac surgery

1. Introduction

Because abdominal aortic aneurysms (AAA) and coronary artery disease (CAD) share most of their risk factors, it is expected that AAA might be more prevalent among patients with known CAD. However, even though prevalence of CAD among patients with AAA is well known due to the fact that coronary investigation are often required prior to aortic surgery [1], the opposite is not necessarily true. In fact to date only sparse data exists regarding the prevalence of AAA among patients with a known CAD and most information comes from studies involving not specifically

patients with CAD but including them as a subgroup of a more general population [2–4].

Screening AAA is a reasonable strategy, especially since this disease is hardly ever symptomatic, and its progression usually becomes obvious only at rupture. Thousands of AAA related death occur each year in Western countries, and only 50% of patients with a ruptured AAA who reach the operating room may survive [5,6]. Conversely, mortality and morbidity in elective surgery is low [7].

Screening for AAA is, however, globally not very popular among the medical community. Nevertheless, a few studies have shown the value of restricting the screening to a defined population at risk. For example, a group of male patients aged 60 or more may present up to 8% of unsuspected AAA [8]. In the current study, we took the opportunity and convenience of hospitalisation to investigate the relationship between CAD and AAA.

* Corresponding author. Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital (Inselspital), CH-3010 Berne, Switzerland. Tel.: +41-31-632-2111; fax: +41-31-632-9766.

E-mail address: hendrik.tevaearai@insel.ch (H.T. Tevaearai).

As previously mentioned, age, smoking history and hypertension are among the risk factors shared by both CAD and AAA disease. Therefore, patients with CAD may represent a special group of patients at risk for AAA.

2. Patients and methods

Over a 2-year period, all consecutive male patients aged 60 or more and operated in our unit for an elective myocardial revascularisation, were proposed a routine ultrasonographic (Vingmed System5, GE Medical Systems, Milwaukee, USA) examination of their abdomen, focusing on the aorta and its major side branches. Diagnosis of an AAA was based on the anterior–posterior diameter measurement of 30 mm or more [9]. Patient information was obtained from hospital files and completed by direct interview. Patients with an already diagnosed AAA or in which prior investigations or surgery involved the abdominal aorta were excluded. Cerebrovascular disease was considered in patients with a known significant stenosis of the carotid artery. Similarly, peripheral vascular disease was considered in patients with Fontaine claudication stage IIa or higher or if patient had undergone previous treatment for chronic limb ischaemia. The protocol of this study was reviewed and approved by our local ethical committee. All patients were carefully informed and agreed to participate in the study before screening was performed.

Data are expressed as mean ± S.E.M. Statistical calculations were performed using Stata 6.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA). Student’s *t*-test was used for comparison of continuous variables, the chi-square test was chosen for categorical data. For the multivariate analysis, a logistic regression analysis was performed for potential confounding variables. A *P* value <0.05 was considered significant for all analysis.

3. Results

A total of 395 male patients aged 60 or more were proposed a screening of their abdominal aorta looking for dilative angiopathy. None of them refused the exam and all were therefore included in this study. In fact, the ultrasonographic examination was performed around the 7th post-operative day, following the directives of our ethical committee. A preoperative additional unsuspected diagnosis might have deleterious psychological consequences in a patient already concerned by the coming major cardiac surgery and thus postoperative screening was recommended. The characteristics of the patients are summarised in Table 1.

Distribution of aortic diameters of aneurismal aortas is reported in Fig. 1. Forty AAA were diagnosed, representing a prevalence of 10.13%. The mean diameter of these aneurysms was 38.9 ± 1.3 mm. Interestingly, four AAA

Table 1
Characteristics of male patients aged 60 or more, and requiring surgical myocardial revascularisation

	Male patients with CAD, aged 0 or more	No AAA	AAA	<i>P</i> *
<i>N</i>	395	355	40 (10.1 %)	
Age	69.6 ± 0.3	69.4 ± 0.3	71.3 ± 0.8	<0.05
Bodyweight (kg)	78.8 ± 0.6	78.6 ± 0.6	79.9 ± 2.1	n.s.
BMI	26.9 ± 0.2	26.9 ± 0.2	26.6 ± 0.6	n.s.
NYHA	2.8 ± 0.1	2.7 ± 0.1	3.0 ± 0.2	n.s.
Stenotic coronary vessels	2.6 ± 0.02	2.6 ± 0.04	2.7 ± 0.1	n.s.
CABG	2.7 ± 0.05	2.7 ± 0.05	2.5 ± 0.1	n.s.
Smoking history	49.1%	47.3%	65.0%	<0.05
Hypertension	62.0%	60.0%	80.0%	<0.05
Hyperlipidaemia	60.3%	59.4%	67.5%	n.s.
DM	20.5%	21.7%	10.0%	n.s.
COPD	7.3%	6.8%	12.5%	n.s.
Peripheral vasc. disease	10.9%	10.1%	17.5%	n.s.
Carotid stenosis	16.2%	16.3%	15.0%	n.s.
EF <30%	5.6%	5.1%	10.0%	n.s.

BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association classification of angina pectoris; CABG, number of coronary bypass performed; HTA, arterial hypertension; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EF, left ventricular ejection fraction. * No AAA versus AAA.

(10% of AAA) were larger than 50 mm and were totally asymptomatic. For these patients, a surgical or endovascular procedure was proposed, and all patients were successfully operated within 6 months following myocardial revascularisation. A careful follow-up was proposed to the other 36 patients, especially in the 10 patients (25% of total AAA) with a mean diameter larger than 40 mm.

As expected, age was associated with an increasing rate of AAA (Table 1 and Fig. 2). The prevalence of 7.0% AAA among patients aged 60–65 doubled in patients of 80 or more (14.3%). Smoking history and hypertension were also significantly associated with AAA in this group of patients

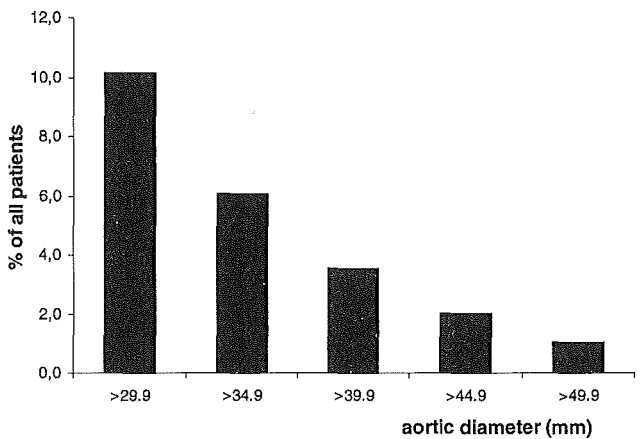


Fig. 1. Distribution of abdominal aortic diameters ≥30 mm among male patients aged 60 or more and operated for CABG.

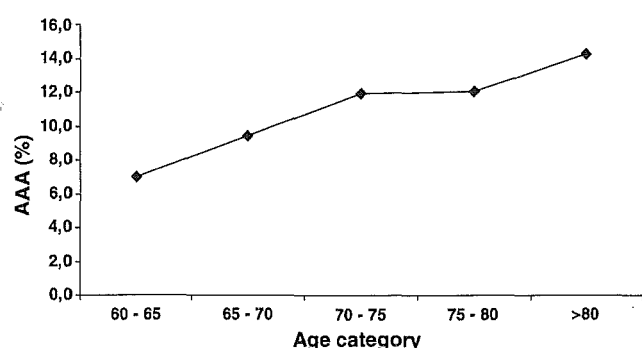


Fig. 2. Distribution of the prevalence of unsuspected AAA among male patients aged 60 or more and operated for CABG.

(Table 1). In fact, patients with either smoking history or hypertension had a significantly higher risk of having an unsuspected AAA (13.1% and 13.5%, respectively) as opposed to those patients with neither a smoking history nor hypertension (1 out of 74 patients; 1.35%; $P < 0.01$) (Table 2). Moreover, patients having both a smoking history and hypertension had an even higher rate of previously unknown AAA (16.1%) (Table 2). Logistic regression analysis showed the age (OR = 1.07; 95% CI = 1.0083–1.1358), history of smoking (OR = 2.37; 95% CI = 1.1789–4.7794) and hypertension (OR = 2.68; 95% CI = 1.1899–6.0375) as independent risk factors for AAA in this group of patients.

The degree of severity of CAD was high in our patients as reflected by a preoperative NYHA functional class of 2.8, a significant stenosis in a mean of 2.6 coronary vessels, and an average of 2.7 CABG performed. Prevalence of AAA was not clearly related to the severity of the coronary disease (Table 3). No difference was observed in terms of NYHA classification or number of bypass between patients with and those without an AAA. There was nevertheless a reduced risk among patients with a single vessel CAD as compared to patients with CAD involving two or three vessels (Table 3B).

4. Discussion

Based on the shared risk factors between CAD and AAA, we hypothesised that patients with CAD have a higher risk

Table 2
Characteristics and distribution of AAA among male patients aged 60 or more and requiring surgical myocardial revascularisation

	N	%	Diameter of AAA (mm)	> 50 mm
No smoking history, no hypertension	1/74	1.35	40.02	0
Hypertension	32/245	13.06	38.66 ± 1.44	4
Smoking history	26/192	13.54	37.76 ± 1.46	2
Smoking history AND Hypertension	19/118	16.10	37.97 ± 1.88	2

Table 3

Relation between prevalence of AAA and the severity of the CAD

(A) Angina status (NYHA)		
0–2	13/146	9.0%
3–4	27/249	10.8%
(B) Number of diseased vessels		
1	1/38	2.6%
2	9/72	12.5%
3	39/295	10.2%
(C) Number of bypass		
1	4/52	7.7%
2	14/111	12.6%
3	20/160	12.5%
4–6	2/72	2.8%

of having an AAA. Consequently patients operated in our unit for myocardial revascularisation where proposed an abdominal echography to look at their abdominal aorta. We observed in a group of almost 400 consecutive male patients aged 60 or more that prevalence of AAA approximated 10%. This prevalence was even higher (more than 13%) when we considered only the subgroup of patients with one additional commonly shared risk factor, i.e. smoking history or hypertension. Importantly, this subgroup of patients still represented 321 patients or more than three-quarters of the total number of male patients aged 60 or more. Even more importantly, only one unsuspected AAA out of the 74 patients that were neither smoker nor had hypertension would have been missed if we had chosen this screening strategy. Restricting the screening even more, by including for example only male patients older than 60 and with both a smoking history and hypertension would certainly increase the efficiency—more than 16% of AAA would have been detected in our study—but would have missed too many unsuspected AAA.

The high number of unsuspected AAA that we found among male patients aged 60 or more and addressed for surgical myocardial revascularisation was already suggested from previous studies [2–4]. However, most reports did not specifically address the patients with CAD, and especially not the surgical patients. In fact, in the current study, we were very selective as we considered only patients with angiographically proven significant coronaropathy. Consequently and because those patients were proposed a surgical treatment, the severity of the CAD is certainly already advanced by the time they are screened for an AAA. This may be confirmed by the fact that a significant stenosis was found in a relatively high number of diseased coronaries (mean of 2.6 main vessels per patient), as well as by the quite high number of bypass required (2.7 bypass per patient). A clear relationship between the extent of the CAD and the prevalence of AAA may be suggested from our results as patients with a double or triple vessel disease presented with a three times higher prevalence of AAA as compared to patients with a single vessel disease. This needs, however, to be verified by including for example non-surgical patients.

Screening of patients hospitalised for myocardial surgical revascularisation was highly efficient. Abdominal echography was proposed while the patient was still hospitalised and none of the patients refused the investigation. After a clear explanation was given regarding the potential relationship between the cardiac and vascular diseases, an abdominal echography was performed generally at day 7. Obviously the successful cardiac procedure encouraged most of them to pay better attention to their cardiovascular status and specifically to the abdominal aorta. To our knowledge, this complete acceptance rate was never previously reported in any of the several AAA screening programs [8,10–13]. The usual rate is reported to be around 65% with a highest reported rate of 83% [8]. Our 100% attendance rate is certainly an important aspect of this study as it leaves no doubt regarding the targeted population. In other words, the data really reflects the studied group of male patients aged 60 or more and admitted for a surgical coronary revascularisation. Conversely, in studies with a low attendance rate, conclusions about the real prevalence should be taken with lots of caution since the patients who did not attend the investigation program may represent a special population with its own risk and therefore a bias may be introduced. Performing the abdominal US while the patient is still hospitalised has other advantages. The exam could be repeated in situations where the initial exam was not conclusive, for example, due to gas interposition. In fact, in a series of patients we systematically repeated the exam after a few days in order to confirm the accuracy of the investigators (intra- and inter-observers variability, data not shown).

In this study, we defined an AAA in accordance with the consensus definition of the Society of Vascular Surgery and the International Society of Cardiovascular Surgery [9]. One may, however, criticise that this definition does not lead to treatment consequences since most surgeons now agree to operate on AAA not smaller than 50 mm. However, 30 mm may represent the onset of a dilative angiopathy and consequently those patients should be followed carefully, looking for increase in diameter. Again, progressive dilation of an AAA is only rarely symptomatic and the diagnosis is still too often found only at rupture.

In conclusion, the present study clearly confirms the high prevalence of unsuspected AAA among male patients aged 60 or more and addressed for surgical myocardial revascularisation. We also demonstrated the maximal efficiency of such a program. Therefore, since all these patients are hospitalised, a screening is easy to organise and

certainly needs to be considered, especially in patients with a smoking history or hypertension.

Acknowledgements

The authors are grateful to Christine Rufieux for her help in the statistical analysis.

References

- [1] Hertzner NR, Beven EG, Joung JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt 3rd WF, Graor RA, Dewolfe VG, Maljovec LC. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984; 199:223–33.
- [2] Jaussi A, Fontana P, Mueller XM. Imaging of the abdominal aorta during examination of patients referred for transthoracic echocardiography. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:71–6.
- [3] Thurmond AS, Semler HJ. Abdominal aortic aneurysm: incidence in a population at risk. *J Cardiovasc Surg* 1986;27:457–60.
- [4] Bergersen L, Kiernan MS, McFarlane G, Case TD, Ricci MA. Prevalence of abdominal aortic aneurysms in patients undergoing coronary artery bypass. *Ann Vasc Surg* 1998;12:101–5.
- [5] Nachbur B, Gut A, Sigrist S. Prognostic factors in the surgical treatment of aorto-iliac aneurysmal disease. Factors affecting survival and long-term results. *J Card Surg* 1987;28:469–78.
- [6] Akkersdijk GJA, Van der Graaf Y, Van Bockel JH, De Vries AC, Eikelboom BC. Mortality rates associated with operative treatment of infrarenal abdominal aneurysm in The Netherlands. *Br J Surg* 1994; 81:706–9.
- [7] Galland RB. Mortality following elective infrarenal aortic reconstruction: a Joint Vascular Research Group study. *Br J Surg* 1998;85: 633–6.
- [8] Boll APM, Verbeek ALM, van de Lisdonk EH, van der Vliet JA. High prevalence of abdominal aortic aneurysm in a primary care screening programme. *Br J Surg* 1998;85:1090–4.
- [9] Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991;13:452–8.
- [10] Collin J, Araujo L, Walton J, Lindsell D. Oxford screening programme for abdominal aortic aneurysm in men aged 65 to 74 years. *Lancet* 1988;ii:613–5.
- [11] Simoni G, Pastorino G, Perrone R, Ardia A, Gianrossi R, Decian F, Cittadini Jr G, Baiardi A, Bachi V. Screening for abdominal aortic aneurysms and associated risk factors in a general population. *Eur J Endovasc Vasc Surg* 1995;10:207–10.
- [12] Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, Krupski WC, Barone GW, Acher CW, Ballard DJ. Prevalence and association of abdominal aortic aneurysm detected through screening. *Ann Intern Med* 1997;126:441–9.
- [13] Lindholt JS, Henneberg EW, Fasting H, Juul S. Mass or high-risk screening for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1997;84:40–2.